Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schuermann

Über tödlich verlaufene Fälle von Tularämie nebst Obduktionsergebnissen unter Berücksichtigung der Therapie

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Horst Roetter
aus Ansbach/Mfr.

Würzburg 1954

Referent: Prof. Dr. med. H. Schuermann

Tag der mündl. Prüfung:

10. Sep. 1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg, Spiegelstraße 19

Dem Andenken
meines lieben Vaters
gewidmet

Inhalt

Geschichte 7
Verlaufsformen 8
Letalität 8
I. Vergleich zwischen 400 nicht ausgesuchten und 95 tödlichen Fällen hinsichtlich Anteil an den vier klinischen Typen und pulmonaler Affektion (Tafel 1) 10
II. Übersicht über die klinischen Daten bei 43 letalen Fällen (Serie 1) ohne Obduktion (Tafel 2) 13
a) Auswertung 14
b) 6 Krankengeschichten 15
III. Übersicht über die klinischen Daten bei 52 letalen Fällen (Serie 2) mit Obduktion (Tafel 3) 18
a) Auswertung der klinischen Daten dieser 52 Fälle unter Berücksichtigung der 43 klinisch erfaßten Fälle der ersten Serie . . . 20
b) Makroskopische Obduktionsbefunde dieser 52 Fälle . . . 21
c) 5 Sektionsberichte 22
IV. Mikroskopische Untersuchungsergebnisse von 25 dieser 52 obduzierten Patienten (Tafel 4) mit Zusammenfassung 25
Todesursache bei Tularämie 28
Kongenitale Tularämie 28
V. Therapie und Letalität 30
Zusammenfassung 40
Literatur 42

Geschichte.

Das Bacterium tularense wurde als Erreger der Tularämie 1912 von *McCoy* und *Chapin* bei Tieren gefunden. Damit war der erste Schritt zur Kenntnis einer Krankheit getan, die in der Folge von erheblicher Bedeutung, nicht nur in den U.S.A., sondern auch in Europa und nicht zuletzt in Deutschland sein sollte. Es handelt sich um einen 0,2 zu 0,7 μ großen, stäbchenförmigen oder rundlichen Erreger, der gramnegativ und nicht säurefest ist.

Ihren Namen erhielt diese Infektionskrankheit von der kalifornischen Grafschaft Tulare, und das gesteigerte Interesse, das man ihr heute entgegenbringt, verdankt sie der Tatsache, daß sie nicht nur im Tierreich, hauptsächlich bei Nagetieren, die ja als Infektionsträger u. a. in Frage kommen, sondern auch bei Menschen epidemisch auftreten kann. Die Übertragung von Tier zu Mensch erfolgt häufig durch Biß, oft aber auch durch Verletzungen, die beim Umgang mit diesen Tieren gesetzt wurden. Ein weiterer Weg für die Infektion ergibt sich durch den Genuß infizierter Nahrungsmittel oder durch Insekten als Zwischenwirte (Hirschfliege, Zecken-, Läuse- und Milbenarten).

Wie *Reich* in seiner Arbeit: „Die Tularämie. Versuch einer Darstellung unter dem Gesichtspunkt ihrer Geschichte und Geographie" klarstellt, war lange bevor die ätiologische Klärung der Krankheit — durch Auffinden des Erregers bei Tieren *(McCoy* und *Chapin* 1912), Nachweis des Bacterium tularense beim Menschen *(Vail* sowie *Wherry* und *Lamb* 1914) und schließlich Identifizierung von „Hirschfliegenfieber" und „Pestähnliche Krankheit der Nager" *(Francis* 1919) — in den Vereinigten Staaten von Nordamerika erfolgte, die „Alte Welt" (Skandinavien, Japan und Rußland) von Seuchen heimgesucht worden und diese hatten in ihren klinischen Erscheinungsformen ausführliche publizistische Darstellung gefunden. Auch späterhin blieben Japan und Rußland — zu denen sich in der Folgezeit insbesondere Norwegen, Schweden, die Türkei, Österreich, die Tschechoslowakische Republik, Deutschland und ganz neuerdings Frankreich und Belgien gesellten — um die Erweiterung und Vertiefung unserer diesbezüglichen Kenntnisse bemüht.

War auch die Krankheit als solche bekannt, so variierte doch die Namensgebung in den einzelnen Ländern beträchtlich *(Francissche* Krankheit in den U.S.A., *Oharasche* Krankheit in Japan, Lemmingfieber in Schweden bzw. in Norwegen und Hasenpest in Österreich).

Verlaufsformen.

Die erste Einteilung der Krankheit auf Grund ihrer verschiedenen klinischen Verlaufsformen dürfte wohl auf *Francis* zurückgehen. Er unterschied folgende vier klinische Formen:

1. Glandulär
2. Ulceroglandulär
3. Oculoglandulär
4. Typhoide Form

Eine Änderung dieser Einteilung schlug *Kavanaugh* vor, der mit der Bezeichnung „Typhoide Form" auf Grund seiner Erfahrungen nicht einverstanden war und folgende Klassifizierung eingeführt wissen wollte:

1. Primäre Hautläsionen (ulceroglandulär, glandulär)
2. Primäre ophthalmische Tularämie (oculoglandulär)
3. Kryptogenetische Tularämie (typhoide Form)

Randerath und *Schulten* verdanken wir umfassendere und daher auch den klinischen Verlaufsformen und den verschiedenen Infektionsmöglichkeiten gerechter werdende Übersichtsschemata, die folgenden Aufbau zeigen:

A) Der tularämische Primärkomplex
   I. Die äußeren tularämischen Primärkomplexe
      1. Die cuto-glanduläre Form der Tularämie
      2. Die oculo-glanduläre Form der Tularämie
      3. Die tonsillo-glanduläre Form der Tularämie
   II. Die inneren tularämischen Primärkomplexe
      1. Thorakale (pulmonale) Form der Tularämie
      2. Abdominale (intestinale) Form der Tularämie.

B) Die lympho-hämatogene Generalisationsform der Tularämie.

Die Bezeichnung „typhoide" Form wurde mit Recht ersetzt, da sie insofern irreführend war, als die dem Typhus abdominalis eigentümliche Benommenheit und Bewußtseinsstörung bei der in Frage stehenden Form der Tularämie fehlen bzw. nur gering ausgeprägt sein kann.

Schuermann und *Reich* schlagen weiterhin vor, den Terminus „glandulär" durch „lymphonodal" zu ersetzen.

Letalität bei Tularämie.

Allgemein wäre der Untersuchung über die Letalität vorauszuschicken, daß die Prognose der Tularämie quoad vitam eine sehr günstige ist. Doch, und damit stoßen wir gleich auf ein überraschendes und noch nicht geklärtes Moment, scheint die Sterblichkeitsziffer

in einem bestimmten Zusammenhang mit dem geographischen Vorkommen der Krankheit zu stehen. Wie sollte man sonst auch die Diskrepanz zwischen europäischen und amerikanischen Angaben hinsichtlich der Letalität auffassen?

So berichten amerikanische Autoren von einer Letalität von 4—5%, während sich die Angaben europäischer und russischer Berichterstatter um 1% bewegen.

Lassen wir zunächst die amerikanischen Stimmen zu Wort kommen:

Francis beobachtete bei einer ersten Serie von 700 Fällen noch eine Letalität von 3%, während spätere Untersucher schon Werte von 4% angaben. *Kavanaugh* berichtet z. B., daß von 123 Fällen 5 tödlich verliefen und auch *Foshay,* der sich eingehend mit der Frage der Sterblichkeit befaßte, kommt auf Grund der offiziell gemeldeten Fälle zu einem ähnlichen, etwas höheren Ergebnis, nämlich auf 4,8%. Er stützt sich dabei auf die Tatsache, daß bis zum Ende des Jahres 1935 dem U.S. Public Health Service 6206 Fälle von Tularämie gemeldet waren, von denen 299 mit dem Tode endeten. Da jedoch die Diagnose, besonders beim „typhoiden" Typus, seiner Ansicht nach erhebliche Schwierigkeiten bereiten könne — er kenne z. B. persönlich zwei unter der falschen Diagnose „Lobarpneumonie" registrierte, eigentlich tularämische Todesfälle —, so entgehe jährlich eine unbekannte Anzahl an tödlichen Fällen der Registrierung. Deshalb nimmt *Foshay* an, daß die wahre Sterblichkeitsquote höher als die nach den vorhandenen Unterlagen errechnete liegt und schätzt sie auf nicht weniger als 6%. Bei einzelnen Gruppenerkrankungen verlief die Krankheit aus unbekannten Gründen besonders bösartig. So starben von 4 Fällen, die *Freese, Lake* und *Francis* kontrollieren konnten nicht weniger als 3 und *Simpson* gibt an, daß in seiner Gegend (auch hier wieder ein Hinweis auf die regionalen Abweichnungen) die Tularämie ungefähr 11% Todesopfer fordern dürfte.

Wenn auch diese letzteren Angaben kaum eine Verallgemeinerung zulassen, so wird doch wohl zusammenfassend zu folgern sein, daß in Amerika die Letalität um 6% liegt.

Die europäisch-russischen Verhältnisse stellen sich wie folgt dar:

Sarchi berichtet in Rußland über eine große Epidemie am Ob ohne einzigen Todesfall und *Chatenever* errechnete im Okagebiet eine Letalität von 1%. Auch steht fest, daß die Letalität bei den deutschen Truppen in Rußland während des 2. Weltkrieges eine sehr niedrige war (*Schulten*). *Reebstein* erwähnt in seinem Bericht über eine Tularämieepidemie im Sommer 1948 im Bezirk Charkow (Südukraine), bei der 42 Patienten an der typhösen Verlaufsform erkrankten, keinen einzigen letalen Fall. In derselben niederen Größenordnung lie-

gen die Todesziffern bei den Marchfeldepidemien, bei denen sicher nicht mehr als 1% gestorben sein dürften (*Bsteh, Kling*). Von 10 Fällen, die *Trautmann* und *Schneemann* in Berlin im Kreise Teltow und Uckermünde beobachten konnten, endete ebenfalls keiner tödlich. *Schuermann* und *Hüttner* berichten von einer Epidemie im Taubertal 1950, die gleichermaßen ohne letale Fälle verlief. Nach persönlicher Mitteilung von Prof. Schuermann beläuft sich die Gesamtzahl der von ihm beobachteten Tularämiefälle auf über 40 ohne einen einzigen Todesfall. Auch von den übrigen europäischen Ländern liegen keine höheren Sterblichkeitszahlen vor, so daß die Letalität im europäisch-russischen Raum wohl mit 1% anzusetzen ist. Bezeichnender Weise konnten auch für diese Arbeit nur 5 Todesfälle, 3 davon während des Rußlandfeldzuges, deutschsprachiger Autoren ermittelt werden.

I. Letal verlaufene Fälle.

Insgesamt liegen dieser Übersicht 95 tödlich verlaufene Fälle zu Grunde, von denen 52 einer Obduktion unterzogen wurden (Tafel 3). Bei 24 Fällen erfolgte zusätzlich noch eine mikroskopische Prüfung des bei der Sektion gewonnenen Untersuchungsgutes (Tafel 4). 43 von den ad exitum gekommenen Patienten wurden nur klinisch erfaßt und lieferten die Daten für die Tafel 2. *Foshays* Arbeit über „Todesursache bei der Tularämie" sowie *Bernsteins* Überblick über 21 obduzierte Fälle lieferten zusammen mit neueren Fällen verschiedener Autoren die Grundlage, auf der diese Zusammenfassung fußt, die jedoch wegen der teils schwierigen Beschaffung ausländischer Quellen keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann.

Den Zusammenhang zwischen Zahl der Erkrankten und der Häufigkeit des Befalls der 4 klinischen Verlaufsformen sowie die Häufigkeit der pulmonalen Erkrankungen in diesen Fällen veranschaulicht Tafel 1.

Tafel 1

400 nicht ausgewählte Fälle (allgemeine Serie)
(Foshay)

Typ	Zahl der Fälle	%	Zahl der pneumonischen Fälle	Pneumonie %
Cuto-lymphonodal	351	87,8%	54	15,4%
lymphonodal	10	2,5%	1	10,0%
conjunctivonodal	7	1,8%	1	14,3%
„typhös"	32	8,0%	17	53,1%
	400	100 %	73	18,2%

Legen wir die bei diesen 400 Fällen errechneten Prozentzahlen bezüglich der Verteilung auf die 4 Typen auch den 95 tödlich verlaufe-

nen Fällen zu Grunde, so wären demnach folgende Resultate zu erwarten:

Für den cuto-lymphonodalen Typ:	83 Fälle
Für den lymphonodalen Typ:	2 Fälle
Für den conjunctivo-nodalen Typ:	2 Fälle
Für den „typhösen" Typ:	8 Fälle

Tatsächlich jedoch ergibt die Auswertung der 95 tödlichen Fälle folgendes Bild:

Typ	Zahl der Fälle	%	Zahl der pneumonischen Fälle	Pneumonie %
Cuto-lymphonodal	57	60,0%	32	56%
lymphonodal	2	2,1%	1	50%
conjunctivonodal	6	6,3%	3	50%
„typhös"	30	31,6%	21	70%
	95	100 %	57	60%

Setzt man für die einzelnen Typen die Zahl der Erkrankten bei der allgemeinen und der tödlichen Reihe ins Verhältnis, so erhält man, in Prozent ausgedrückt, folgende Ergebnisse:

Cuto-lymphonodal:	16,2%
Lymphonodal:	20%
Conjunctivo-nodal:	85%
„Typhös":	93,7%

Erläuterungen zur Tafel 1.

Die 400 nicht ausgewählten Fälle *(Foshay)* sind zu Vergleichszwecken herangezogen und werden den 95 tödlichen Fällen, deren Unterlagen in den Tafeln 2 und 3 zu finden sind, gegenübergestellt.

Die Verteilung des Krankengutes auf die einzelnen klinischen Verlaufsformen zeigt, absolut betrachtet (wie aus der Tafel 1 hervorgeht), bei der allgemeinen wie bei der tödlichen Serie folgende Reihenfolge:

An 1. Stelle steht mit 87,8 bzw. 60% die cuto-lymphonodale Form, gefolgt von der „typhösen" mit 8 bzw. 32%. Bei der allgemeinen Reihe steht an nächster Stelle die lymphonodale Form mit 2,5% und den letzten Platz nimmt die conjunctivo-nodale Form mit nur 1,8% ein. Dagegen liegt bei der letal verlaufenen Serie der conjunctivo-nodale Typ mit 6,3% vor dem lymphonodalen mit nur 2,1%.

Absolut gesehen sind also der cuto-lymphonodalen Form sowohl die meisten Patienten zuzuordnen wie auch die Zahl der Todesopfer bei ihr am größten ist. Dies könnte leicht dazu verführen, den cuto-lymphonodalen Typ als den gefährlichsten anzusehen. Daß dem nicht so ist, ja daß er sogar relativ weniger häufig auftritt und gutartig zu verlaufen scheint, beweist die Tatsache, daß statt 83 (wie zu er-

warten) nur 57 von den 95 Patienten befallen waren, oder in Prozentzahlen ausgedrückt, daß nicht wie bei der allgemeinen Serie 87,8%, sondern nur 60% der Kranken unter dieser Verlaufsform litten. Der vergleichsweise erhaltene Wert von 16,2% besagt, daß von 100 an der cuto-lymphonodalen Form Erkrankten nur 16 sterben.

Anders bei der „typhösen" Gruppe! Bei dieser liegen die absoluten Werte erst an 2. Stelle, nämlich nach der cuto-lymphonodalen Form. Es wären nur 8 Fälle bei der letalen Serie zu erwarten. Tatsächlich jedoch waren 30 Patienten erkrankt und starben, was sich auch in den Prozentzahlen (8% bei der allgemeinen und 31,6% bei der letalen) Gruppe widerspiegelt; d. h. der „typhöse" Typ trat bei der Todesserie rund vier Mal häufiger als bei der allgemeinen auf. Noch aufschlußreicher ist der Prozentsatz von 93,75% für diesen Typ, was besagt, daß von 100 „typhösen" Fällen rund 94 sterben, so daß diese Form wohl als die bösartigste zu bewerten ist.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der conjunctivo-nodalen Form, die, absolut gesehen, erst an 3. Stelle in der letalen Gruppe steht, bei der aber statt der zu erwartenden Zahl von 2 Patienten 6 in der letalen Gruppe erscheinen, also 3mal so oft wie in der allgemeinen Serie und bei der 85 von 100 Patienten sterben, was wiederum für ihre relative Häufigkeit und Malignität spricht.

Bei der lymphonodalen Verlaufsform decken sich die absoluten und relativen Werte, was durch die Übereinstimmung der errechneten und tatsächlichen Patientenzahl der letalen Serie (nämlich 2) zum Ausdruck kommt. Der Prozentsatz von 20% läßt 20 Todesfälle bei 100 Erkrankten erwarten.

Pneumonie trat, allgemein betrachtet, bei der letalen Gruppe dreimal soi häufig auf wie bei der allgemeinen Serie, während unter Berücksichtigung der Verteilung auf die einzelnen Verlaufsformen auffällt, daß beim „typhösen" Typ, der auch hier wieder eine Sonderstellung einnimmt, nicht weniger als 70% der Toten von Pneumonie befallen waren. Bei den andern 3 Typen der letalen Serie liegt der Prozentsatz an Pneumonieerkrankungen um rund 50%; im Vergleich zu den entsprechenden Formen der allgemeinen Serie aber rund 3,6 bzw. 3,5 mal so hoch.

Abschließend wäre also festzustellen, daß die „typhöse" Verlaufsform mit 93,75% als die bösartigste zu betrachten ist, gefolgt von der conjunctivo-nodalen mit 85%, während die lymphonodale Form hinsichtlich ihrer Malignität mit 20% an 3. Stelle steht, und der cuto-lymphonodale Typ mit 16,2% den letzten Platz einnimmt.

Tafel 2 (Serie 1)

Übersicht über die klinischen Daten bei 43 Todesfällen ohne Obduktion (F o s h a y)

Autor		Alter	Geschl.	Tag d. Todes	Typ	Pneumonie	ZNS	Sepsis	Gastro-intestinaler Trakt	Komplikation
1. Pearse	(1911)	—	♂	15	U	?	p	?	p	
2. Freese, Lake Francis	(1926)	37	♂	8	0	0	0	0	0	
3. Freese, Lake, Francis	(1926)	7	♀	8	0	0	0	0	0	
4. Freese, Lake, Francis	(1926)	2	♂	4	0	0	0	0	0	
5. Rutledge	(1927)	58	♂♀	14	U	0	p	?	p	
6. Kavanaugh	(1927)	55	♂♀	4. M.	T	0	p	–	–	
7. Fulmer	(1927)	54	♂	12	U	0	?	p	p	
8. Francis	(1928)	48	♂	9	U	–	–	–	–	
9. Francis	(1928)	58	♂	16	U	–	p	–	–	
10. Francis	(1928)	58	♂	23	U	p	0	?	0	
11. Francis	(1928)	40	♂	28	U	0	0	0	0	Herzkrankheit
12. Francis	(1928)	41	♀	31	0	0	0	0	0	Herzkrankheit
13. Francis	(1928)	66	♂	34	U	–	–	–	–	
14. Francis	(1928)	31	♂	41	U	p	0	?	0	
15. Francis	(1928)	42	♂	56	U	p	–	–	–	Nephritis
16. Francis	(1928)	32	♂	3. M.	U	0	p	?	0	
17. Preston	(1931)	28	♂	18	U	0	0	p	0	
18. Crawford	(1932)	1	♂♀	4	T	0	p	–	p	
19. Crawford	(1932)	12	♂	6	T	0	p	–	p	
20. Crawford	(1932)	10	♂	28	T	p	0	?	p	Lungenabszeß
21. Kavanaugh	(1935)	23	♂	14	T	p	p	–	0	
22. Kavanaugh	(1935)	50	♀	26	U	p	p	–	0	
23. Kavanaugh	(1935)	36	♀	3,5 M.	U	p	0	–	0	Pneumothorax
24. Kavanaugh	(1935)	65	♀	9. M.	T	0	p	–	–	Nephritis
25. Blackford	(1935)	42	♀	16	U	p	?	?	?	
26. Amoss u. Sprunt	1936)	31	♂	12	T	p	?	0	0	
28. Carothers	(1937)	62	♀	23	U	p	0	p	p	
29. Carlson	(1937)	61	♂	14	T	p	0	p	p	
30. Cook	(1937)	23	♀	34	U	p	–	–	–	
31. Eberly	(1937)	63	♂	47	U	0	0	p	p	Hypertension
32. Foshay	(1937)	60	♀	16	U	p	p	p	0	
33. Foshay	(1937)	36	♂	9	T	p	–	p	0	
34. Foshay	(1937)	67	♂	17	U	p	p	p	p	
35. Foshay	(1937)	34	♂	10	T	p	p	?	0	
36. Foshay	(1937)	73	♀	24	U	0	0	0	0	Coronarverschluß
37. Huesman	(1937)	65	♀	7	U	0	0	p	p	
38. Huether	(1937)	53	♂	12	U	p	p	p	0	
39. Hunt	(1937)	23	♂	67	T	0	0	?	p	Gangränöse Appendicitis
40. Moloney	(1937)	37	♂	36	U	0	0	p	p	Nephritis
41. Perret	(1937)	35	♂	14	0	p	p	?	?	
42. Stout	(1937)	58	♂	48	T	0	0	0	0	Coronarverschluß
43. Anschuetz	(1941)	7	♂	12	U	p	–	p	–	Tracheitis purulenta

Z e i c h e n e r k l ä r u n g : ZNS = Affektion des Zentralnervensystems, Sepsis = Vergrößerung von Leber und Milz im Sinne einer septischen Schwellung, gastro-intestinaler Trakt = Affektion des gastro-intestinalen Traktes, 0 = negativ, p = positiv, – = fehlende Angaben, ? = fragliche Angaben, 3. M. = 3. Monat. 0 = conjunctivo-nodal („oculoglandulär"), T = „typhös" („typhoid"), U = cuto-lymphonodal („ulceroglandulär"), G = lymphonodal („glandulär").

II. Bemerkungen zu Tafel 2.

a) Auswertung

Von den 42 registrierten Fällen (bei einem Fall fehlte die Altersangabe) war keine ausgesprochene Häufung bei bestimmten Altersgruppen festzustellen. 18 Fälle lieferte jedoch die Rubrik der über 50jährigen, also 43%, während auffälligerweise die 1—10jährigen 5 Fälle und somit 12% stellten. Der Rest verteilte sich ziemlich gleichmäßig auf die verschiedenen Altersgruppen, wie überhaupt diese errechneten Zahlen mit Vorsicht zu bewerten sind, da sie aus einem relativ kleinen Patientengut gewonnen wurden.

Die Verteilung auf die Geschlechter dagegen ergibt ein eindeutiges Überwiegen an männlichen Todesopfern mit 29 Fällen (67%) gegenüber 14 weiblichen Todesfällen (33%).

Eine Aufschlüsselung nach der Dauer der Krankheit bis zum Todestag ergab, daß die Todesfälle sich in der 2.—3. Krankheitswoche häuften (44%), während die am schnellsten verlaufenden Fälle bei dieser Serie innerhalb 4 Tagen starben und ein beinahe schon chronisch zu nennender Fall sich über 9 Monate erstreckte. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Typ der Erkrankung und Krankheitsdauer konnte nicht nachgewiesen werden. Über die Koppelung von Pneumonien mit Todesfällen wurde schon anläßlich des eingangs erwähnten gesamten Beobachtungsgutes (Tafel 1) gesprochen.

Doch bleibt noch über eventuelle Affektion des ZNS zu berichten. 18 Fälle (42%) zeigten in ihrem klinischen Verlauf positive Symptome hinsichtlich dieser Frage, während von weiteren 6 Patienten die notwendigen Unterlagen fehlten.

Eine Vergrößerung von Leber und Milz im Sinne einer septischen Schwellung konnte bei 13 Patienten mit Sicherheit konstatiert werden; doch dürften die Zahlen weit höher liegen, wenn das für 12 Fälle fehlende Material hätte ausgewertet werden können (bei weiteren 10 Fällen waren die Unterlagen fraglich).

Herde im gastro-intestinalen Trakt waren bei 13 Kranken (30%) nachweisbar. Auch hier fehlten viele Unterlagen bzw. waren nicht einwandfrei.

Bei 4 Patienten trat eine komplizierende Nierenerkrankung als erschwerendes Moment im Laufe der Krankheit hinzu. Bei je einem Patienten wurde Lungenabszeß, gangränöse Appendicitis, Tracheitis purulenta bzw. Pneumothorax als Komplikation konstatiert, während Erkrankungen der Kreislauforgane den Tod bei 5 Patienten mitherbeiführen halfen. Im folgenden sollen kurz einige Originalberichte von tödlich verlaufenen Fällen gebracht werden.

b) Fälle.

Als Beispiel für die conjunctivo-nodale Verlaufsform berichten *Freese, Lake* und *Francis* (vgl. Fall 2—4, Tafel 2):

„P. J. L., ein 37jähriger Bauer, seine Tochter C. L. und sein 2jähriger Sohn wurden am 28. Juni 1925 plötzlich krank und stellten einen bilateralen, oculoglandulären Symptomtyp mit Fieber und Delirium dar. Sie starben im Stupor am 8., 8., bzw. 6. Tag der Krankheit. Sie wurden ohne Obduktion bestattet; auch wurden keine spezifischen Tests auf Tularämie gemacht, weder vor noch nach dem Tode. Ein häufig gesehenes Nahrungsmittel auf dem Familientisch waren wilde Kaninchen gewesen, die der Hund auf dem Feld gefangen hatte.

Ein viertes Mitglied der Familie erkrankte ebenfalls und bei ihm konnte das Bacterium tularense nachgewiesen werden."

Über den cuto-lymphonodalen Krankheitstyp machte *Rutledge* (vgl. Fall 5) folgende Angaben:

„Beim Herrichten eines wilden Kaninchens, das ihr Mann in der Nähe ihres Heimes geschossen hatte, schnitt sich Mrs. J. H., 58 Jahre, in den linken Daumen. Die Krankheit begann 6 Tage danach. Der Schnitt entwickelte sich zu einem kleinen Geschwür, und Vergrößerung der Lymphknoten an der Ellenbeuge und Achsel konnte festgestellt werden. Das allgemeine Krankheitsbild der Patientin ähnelte dem bei Typhus. Sie fiel in ein Semikoma am 7. Tag, verschlechterte sich allmählich und starb am 10. September 1926, am 14. Tag der Krankheit. Blutserum, nach dem Tode gewonnen, agglutinierte Bacterium tularense in einer maximalen Verdünnung von 1 : 320."

Einen Bericht über 3 Todesfälle „typhösen" Typs verdanken wir *Crawford* (vgl. Fall 18, 19, 20):

„Am 26. Februar 1932 wurde ich zur Familie Williams geholt und fand ein weibliches, 14 Monate altes Baby tot und 6 andere Mitglieder der Familie schwer erkrankt mit hohen Temperaturen (um 40 C) vor. Nach ihren Aussagen hatten 4 Kinder im Alter von 5, 6, 8 und 10 Jahren ein totes Kaninchen gefunden. Sie nahmen es aus, kochten es und servierten es als Abendessen. Dies war am Abend des 22. Februars, 4 Tage vor dem Ruf nach meiner Hilfe. 3 Tage später konnten sie nicht mehr laufen, sie stolperten umher, klagten über Leibschmerzen und hatten Diarrhoe. Geschwürsbildung oder Affektion der axillären Region konnte nicht festgestellt werden.

Zwei Tage später, am 28. Februar, hatte ein 12jähriger Junge mehrere Konvulsionen und starb. Er hatte auch am Kaninchenessen teilgenommen.

Curtis, ein 10jähriger Junge, hatte eine Woche lang erhöhte Temperatur, die aber dann abfiel. Daraufhin trat Vergrößerung der sub-

maxillären Lymphknoten auf und ein peritonsillärer Abszeß entwickelte sich, der vereiterte und durchbrach, während der Junge schlief. Er starb in der 4. Woche an Lungenabszeß und Bronchopneumonie. Eine Blutprobe agglutinierte Bacterium tularense in der 3. Woche 1 : 1280.

Die Infektion dürfte teilweise dem Genuß ungenügend gekochten Kaninchenfleisches zuzuschreiben sein."

Amoss und *Sprunt* (vgl. Fall 26) schilderten ausführlich den klinischen Verlauf einer „typhösen" Tularämieerkrankung:

„Ein 31jähriger Negerfarmer wurde am 3. November 1932 in einem lethargischen Zustand ins Duke Hospital aufgenommen. In der Nacht des Jagdausfluges mit dem Patienten 1 (es handelt sich um 2 Patienten, die zusammen auf Hasenjagd gegangen waren und wilde Kaninchen erlegt und gegessen hatten) war ihm übel geworden; er hatte gebrochen und klagte über Bauchschmerzen. Er litt unter Schüttelfrost, fühlte sich fieberig und schwach und war deshalb seit Beginn der Krankheit bettlägerig. Auch unter Delirien hatte er zu leiden gehabt und der Appetit ging ihm völlig ab. Am 1. November hatte er er erneut Schüttelfrost. Für Husten, Auswurf und Diarrhoe gab die Anamnese keinen Anhalt. Untersuchung: Bei der Aufnahme betrug die Temperatur 39,8 C, der Puls war 120, die Atemzüge 32 und der Blutdruck 152/110. Die Haut war trocken und heiß. Tremor der Zunge war bemerkbar. Das Zwerchfell war auf beiden Seiten sehr hoch, die Atemtöne rauh und eine Verlängerung der Exspiration über der linken Brustseite unter dem angulus scapulae feststellbar. Die Atemtöne waren an der rückwärtigen Basis gedämpft. Tremor der Finger wurde an beiden Händen bemerkt. Knie- und Knöchelzuckungen fehlten. Die Auszählung der roten Blutkörperchen ergab 4 300 000, die der weißen 11 850, wobei 76% polymorphkernig waren. Die Wassermann-Probe war negativ. Eine Blutkultur war steril und Untersuchung des Spinalliquor ergebnislos. Wiederholte Agglutination des Blutes auf Bacterium tularense war negativ. Im Urin fanden sich Albumin, granuläre Zylinder und Leukocyten. Verlauf im Krankenhaus: Die Temperatur blieb ständig auf über 40 C stehen mit einer parallel laufenden Erhöhung des Pulses und der Atemzüge. Die Lethargie des Patienten nahm schließlich zu und er starb am 12. Tag nach Beginn der Krankheit und am 4. Tag nach der Spitalaufnahme."

Über die cuto-lymphonodale Verlaufsform der Tularämie spricht *Blackford* in einem charakteristischen klinischen Bericht (vgl. Fall 25, Tafel 2):

„Eine 42jährige Hausfrau richtete ein Kaninchen am 2. November 1923 her. 3 Tage später mußte sie ins Bett mit Schüttelfrost, Fieber und Kopfschmerzen. Sie wurde am 10. November mit einer Tempe-

ratur von 40 C ins Krankenhaus aufgenommen. Multiple beidseitige Ulcerationen an den Händen und beidseitige Erkrankung der Lymphknoten an der Ellenbeuge und Achsel waren besonders auffällig. Einige Rasselgeräusche in der rechten Hilusgegend wurden gehört, jedoch waren keine respiratorischen Symptome feststellbar. Die Laboratoriumstests waren ohne Ergebnis. In den Roentgenfilmen zur Zeit der Einlieferung war eine ausgesprochene Vergrößerung des rechten Hilus zu sehen. Ausgeprägte Zeichen von Pneumonie traten zum ersten Mal am 15. November auf. In den Roentgenfilmen vom 18. wurde ein weiteres Fortschreiten in der Vergrößerung des rechten Hilus mit einem kleinen Nekrosebezirk in Hilusnähe konstatiert. Die Patientin litt unter zuschends stärker werdender Toxicaemie und starb am 19. November. Eine Blutprobe, die nach dem Tode gewonnen wurde, gab die erste positive Agglutination auf Tularämie (1 : 160)".

Ein weiterer Fall von cuto-lymphonodaler Tularämie, den wir *Francis* verdanken und der wegen seines ungewöhnlichen Verlaufes zitiert werden soll, möge die angeführten Berichte beschließen (vgl. Fall 16, Tafel 2):

„L. B., ein 32jähriger Mann, Patient von Dr. Smiley, wurde am 24. Februar 1927 krank, 4 Tage nach dem Zurichten von Kaninchen. Ein Geschwür entwickelte sich am linken Ringfinger, Vereiterung der linken Lymphknoten an der Ellenbeuge und Achsel machten eine Incision notwendig. Der Patient war nach 3 Wochen schon außer Bett, und abgesehen von den vereiterten Lymphknoten fühlte er sich recht wohl. Eine Woche vor dem 6. Mai wurde Albuminurie festgestellt. Am 6. Mai befand er sich im Koma, es traten allgemeine Ödeme auf und eine Menge von Albumin und Zylindern fanden sich im Urin. Blutserum agglutinierte Bacterium tularense in einer Verdünnung von 1 : 640. Am 19. Mai, 3 Monate nach Beginn der Krankheit, starb der Patient in Koma."

Tafel 3 (Serie 2) **Übersicht über die klinischen Daten**

Autor		Alter	Geschlecht	Typ	Tag
1. Verbrycke	(1924)	67	♀	U	18
2. Asbury	(1926)	43	♂♀	T	16
3. Francis und Callender	(1927)	35	♀	G	5. M.
4. Francis und Callender	(1927)	52	♂♂	U	26
5. Bardon und Berdez	(1928)	53	♂♂	U	16
6. Goodpasture und House	(1928)	29	♂♂	U	14
7. Palmer und Hansmann	(1928)	32	♂♀	U	9
8. Simpson	(1928)	25	♂♂	U	5
9. Bunker und Smith	(1928)	65	♂♂	U	14
10. Massee	(1931)	40	♂	U	18
11. Haizlip und O'Neil	(1931)	45	♂♂	U	18
12. Bryant und Hirsch	(1931)	48	♂♂	U	16
13. Permar und Maclachlan	(1931)	36	♂♂	T	17
14. Hartman	(1932)	50	♂♂	U	37
15. Foulger, Glazer, Foshay	(1932)	37	♂♀	U	22
16. Blackford	(1932)	38	♂♂	T	41
17. Hartman, Beaver, Green	(1933)	62	♂♂	U	18
18. Gudger	(1933)	32	♂♂	T	30
19. Gundry und Warner	(1934)	53	♂♂	U	17
20. Kavanaugh	(1935)	40	♂♂	0	12
21. Archer, Blackford, Wissler	(1935)	9	♂♂	U	9
22. Beck und Merkel	(1935)	61	♂♂	T	5
23. Blackford	(1935)	24	♂♂	U	15
24. Bernstein	(1935)	53	♂♀	T	24
25. Bernstein	(1935)	55	♂♂	U	20
26. Bernstein	(1935)	52	♂♂	U	19
27. Amoss und Sprunt	(1936)	44	♂♂	T	22
28. Fettermann und Lerner	(1936)	34	♂♂	T	22
29. Lewy	(1936)	56	♂♂	T	20
30. Pund und Hatcher	(1937)	12	♂♀	T	?
31. Pessin	(1937)	55	♂♀	T	64
32. Bundeson	(1937)	49	♂♂	T	15
33. Calder	(1937)	19	♂♂	T	7. M.
34. Carrol	(1937)	30	♂♀	U	16
35. Ganim	(1937)	61	♂♀	U	16
36. Grill	(1937)	45	♂♂	U	10
37. Hull und Ikeda	(1937)	63	♂♂	T	22
38. Lewy	(1937)	57	♂♂	U	18
39. Nickerson	(1937)	65	♂♂	U	90
40. Simpson	(1937)	45	♂♂	T	10
41. Allen und Smith	(1938)	1	♂♀	T	?
42. Weilbaecher und Moss	(1938)	26	♂♀	T	10
43. Kimmelstiel und Caldwell	(1939)	54	♂♀	U	19
44. Kitzmiller	(1939)	36	♂	U	26
45. Putschar, Thornshill, Tuckwiller, Fisher	(ref. 1940)	33	♂	G	3
46. Terry und Reichle	(1940)	45	♂♂	U	8
47. Terry und Reichle	(1940)	49	♂♂	U	9
48. Terry und Reichle	(1940)	52	♂♂	U	7
49. Bsteh	(1940)	24	♂♀	U	17
50. Nordmann und Doerr	(1944)	31	♂	0	42
51. Nordmann und Doerr	(1944)	25	♂	U	20
52. Nordmann und Doerr	(1944)	21	♂	T	—

Zeichenerklärung: Typ: U = cuto-lymphonodal, T = „typhös", G = lymphonodal, 0 = conjunctivonodal; Tag = Tag des Todes, v. Auftreten der ersten Symptome an gerechnet; g.-i. T. = Affektion des gastrointestinalen Traktes; ZNS = Affektion des Zentralnervensystems; p = positiv, 0 = negativ, – = nicht feststellbar, ? = fraglich.

bei 52 letalen Fällen mit Obduktion

Komplikation	Obduktion: Pneumonie	ZNS	Noduläre pulmonäre Herde	Miliare Sepsis
Sepsis, Gelbsucht	0	–	p	p
ZNS, Sepsis, g.-i. T.	0	–	–	p
Sepsis, Pneumonie	0	–	p	p
Terminale Pneumonie	–	–	–	p
Bronchopneum., ZNS	p	–	p	p
Allgemeininfektion	0	–	0	p
ZNS, g.-i. Trakt	p	–	0	p
ZNS?, g.-i. Trakt	0	–	p	p
Bronchopneum., ZNS	p	–	p	p
Bronchopneum., ZNS	p	–	0	p
Menigitis	p?	p	0	p
Meningitis, Sepsis	p	p	p	p
Terminale Pneum., ZNS	p	–	p	p
Encephalitis	0	p	p	p
Bronchopneumonie, ZNS, Sepsis, g.-i. T.	p	–	p	p
Pneumonie	p	–	p	p
Sepsis, allgemeine Infektion	0	–	p	p
Bronchopneum., ZNS, g.-i. Trakt	p	–	p	p
Pneumonie, ZNS	p	–	p	p
Pneumonie	p	–	p	p
Toxicaemie	0	–	p	p
Sepsis, ZNS? g.-i. T.	0	–	0	p
Pneumonie	p	–	p	p
Bronchopneumonie	p	–	p	p
Bronchopneumonie	p	0	p	p
Bronchopneumonie	p	0	p	p
Terminale Pneumonie, Sepsis	p	0	p	p
Pneumonie	p	–	0	p
Pneumonie, ZNS	p	–	p	0
Meningitis	0	p	–	p
Pneumonie, Sepsis	p	–	p	p
Pneumon., ZNS? Sepsis	p	–	p	p
Pneumonie	p	–	0	0
Pneumonie, ZNS	p	–	0	0
Pneumonie	p	–	p	0
Pneumonie, Sepsis	p	0	p	p
Pneumonie, ZNS, Sepsis	p	–	p	p
Pneumonie, Sepsis	p	–	p	p
ZNS, Sepsis	0	–	p	p
g.-i. Trakt, Pneumonie, Sepsis	p	–	p	p
Peritonitis	p	–	–	p
Pneumonie	p	–	p	p
Septicaemie	p	p	p	p
Coronarverschluß	0	–	0	0
Encephalitis	p	p	p	p
Septicaemie	p	–	p	p
Septicaemie	p	–	p	p
Septicaemie	p	–	p	p
Kreislaufkollaps	0	–	0	p
Ikterus, Sepsis	p	0	p	p
Pneumonie, Sepsis	p	0	0	p
Myocarditis	p	–	p	p

Besondere Komplikationen: Bakterielle Endocarditis (Fall 3), Pulmonärer Abszeß (Fall 40), Coronarverschluß (Fall 44), Coronarleiden, Aneurysma (Fall 35), Miliartuberkulose (Fall 33), Bakterielle Endocarditis (34), Pulmonarembolie (29), Myocarditis (Fall 51), Myocarditis, Nephritis (Fall 52).

III. Erläuterungen zu Tafel 3.

Der Tafel 3 liegen 52 erfaßte Tularämiefälle zugrunde, bei denen eine Obduktion stattfand, zusätzlich zum klinischen Verlaufsbericht (Komplikationen). Über die mikroskopischen Befunde bei 24 Fällen dieser Serie wird eigens noch an späterer Stelle zu berichten sein.

a) Auswertung der klinischen Daten dieser 52 Fälle unter Berücksichtigung der 43 nur klinisch erfaßten Fälle der 1. Serie.

Eine Aufschlüsselung der 52 registrierten Patienten nach ihrem Alter brachte folgendes Ergebnis:

Den größten Anteil stellten auch hier wieder (vgl. Tafel 2) die über 50jährigen mit 36% bzw. insgesamt 19 letalen Fällen. Mit der 1. Serie über 43 klinisch erfaßte Kranke ergibt sich also eine prozentuale Beteiligung dieser Altersgruppe mit 39,5%. Die anderen Altersgruppen lieferten keine auffälligen Ergebnisse.

Ein klares Resultat brachte die Untersuchung, in welchem Maße Männer und Frauen bei den verstorbenen Kranken vertreten waren. 77% der Kranken zählten zum männlichen Geschlecht, während die Frauen nur 23% der Opfer stellten. Zusammen mit den Ergebnissen der 1. Gruppe erhält man also bei den insgesamt 95 Fällen folgende Verteilung: Männer 72%, Frauen 28%.

Die Frage, am wievielten Tag der Krankheit der Tod eintrat, fand folgende Lösung:

Die meisten Todesfälle traten in der 2. und 3. Woche auf (65%), was mit dem Resultat der Untersuchung bei der 1. Gruppe von 43 Fällen übereinstimmt. Dort war ebenfalls eine Häufung der Todesfälle in diesem Zeitraum feststellbar, und zwar mit 44%, so daß zusammenfassend zu konstatieren ist, daß über die Hälfte der Patienten (54,5%) innerhalb der 2. und 3. Krankheitswoche starben.

Der kürzeste Fall wurde von *Putschar, Thornshill, Tuckwiller* und *Fisher* gemeldet, in welchem der Patient in 3 Tagen ad exitum kam, während *Calder* von einer Patientin berichtet, die erst nach 7 Monaten starb. Die längste Dauer wies also der von *Kavanaugh* bei der 1. Serie angeführte Fall mit 9 Monaten auf.

In ihrem klinischen Verlauf ließen (nach Tafel 3) 29 Patienten Affektionen der Lunge im Sinne von Pneumonien als Komplikationen erkennen, 56%, was der eingangs errechneten Quote (Tafel 1) von 60% nahekommt.

Als vorherrschendes klinisches Bild zeigten sich ferner als Komplikationen bei 2 Patienten Gelbsucht; 5 hatten eine deutlich nachweisbare Meningitis, während bei 23 Erkrankten (44%) Symptome einer mehr oder weniger ausgeprägten Sepsis vorherrschten. Als die hauptsächlichen klinischen Symptome der Sepsis gibt *Foshay* folgende an:

„Schnelle und fortschreitende Vergrößerung von Leber und Milz, manchmal mit zunehmender Gelbsucht einhergehend, eine Temperaturkurve, die entweder gleichmäßig hoch ist oder von jener schwankenden Art, bei der täglich Rückgänge, gefolgt von hohen Maximalwerten, beobachtet werden; Atemnot und warme Cyanose als Ausdruck der gewöhnlich miteinhergehenden miliaren Lungentuberkulose, Zeichen meningealer oder cerebraler Affektion, Diarrhoe, Tympanitis, multiple Bezirke fortschreitender bronchopneumonischer Herde, die gewöhnlich verschmelzen, Urinbefunde von akuter hämorrhagischer Nephritis oder intensiver, akuter Nephrose und fortschreitende Affektionen der Pleura, des Pericard und des Peritoneum."

16 Fälle zeigten Affektionen des ZNS, 7 dagegen nur Mitbeteiligung des gastro-intestinalen Traktes, wobei in einem Fall die Symptome einer Peritonitis das klinische Bild beherrschten.

Schädigungen der Kreislauforgane traten bei 7 Patienten auf (zweimal Coronarleiden — *Kitzmiller, Ganim* —, zweimal Endocarditis — *Francis und Callender, Carrol* —, einmal Myocarditis — *Nordmann und Doerr* —, einmal Lungenembolie — *Lewy* —, einmal Kreislaufkollaps — *Bsteh* —), wobei aber zu bemerken ist, daß die Frage, ob bereits ein diesbezügliches, altes Leiden bestand, oder ob die Tularämie als solche erst diese pathologischen Veränderungen verursachte, nicht einwandfrei in allen Fällen geklärt und deshalb auch nicht berücksichtigt werden konnte. Vergleiche *Hartman* (Fall 14, Tafel 3), der tuberkulöse Veränderungen in Hoden und Nieren zusätzlich zu den tularämischen Läsionen feststellen konnte. Auch *Nordmann und Doerr* (Fall 50 und 51, Tafel 3) fanden bei der Obduktion inmitten der tularämischen Veränderungen einen tuberkulösen Primärkomplex im Gekröse bzw. eine tuberkulöse Narbe im Lymphknoten der linken Lungenwurzel. Feststeht jedenfalls, wie *Foshay* anführt, daß Patienten mit primären Herzschäden durch Tularämie besonders gefährdet sind.

b) Makroskopische Obduktionsergebnisse.

Für die 52 obduzierten Fälle ergaben sich, wenn man fehlende Angaben negativ wertet, folgende Feststellungen:

38 autopsierte Fälle zeigten Affektionen der Lunge im Sinne von Pneumonien, wenn auch teilweise von sehr kleiner Ausdehnung.

Bei 6 Obduktionen wurden Schädigungen des ZNS festgestellt, während 37 weitere Sektionen noduläre Herde der Lungen erkennen ließen.

Das Bild einer miliaren Sepsis war das Resultat der Obduktion bei 48 Fällen, wobei zu betonen ist, daß bei den 5 fehlenden Patienten

unvorhergesehene Komplikationen eintraten. Man kann also berechtigterweise folgern, daß miliare Sepsis wohl in allen 52 Fällen zu konstatieren gewesen wäre und sie somit eine Quote von 100% erreicht hätte.

c) Fälle

Zur Unterstreichung obiger Angaben sollen nun einige Obduktionsberichte dienen.

Den ersten und zugleich interessantesten Fall von tödlicher Tularämie mit genauem Obduktionsbericht verdanken wir *Verbrycke* (vgl. Fall 1, Tafel 3). Er zeigt deutlich, mit welchen Schwierigkeiten 1924, als die Fälle von Tularämie sich zu häufen begannen, eine exakte Diagnose verbunden war. Wurde die Patientin doch unter der Diagnose Cholangitis ins Krankenhaus eingeliefert und operiert, bis sich herausstellte, daß Tularämie die Ursache ihrer Erkrankung war! Die Sektion lieferte folgende Ergebnisse:

„Äußerlich konnte, außer der teilweise verheilten Operationswunde, nichts Ungewöhnliches festgestellt werden. Beide Pleurahöhlen enthielten circa 100 ccm wolkiger gelblicher Flüssigkeit. Die Oberfläche der unteren Lungenteile war mit einer mäßigen Menge grüngelber Lymphe bedeckt. Der Oberlappen der linken Lunge war offensichtlich normal, wenn man von einer mäßigen Zahl von Ödemen und einer starken Blutstauung absieht. Der Unterlappen war intensiv hyperämisch, voll Blut und überall in ihm war eine Anzahl harter, unregelmäßiger, aber scharf begrenzter Knötchen verschiedener Größe eingestreut. Beim Schnitt ergab sich, daß diese Knötchen weiß und fibrinös waren, doch schienen sie von keinem Entzündungsbezirk umgeben zu sein. Das größte war ungefähr walnußgroß und das kleinste hatte die Größe einer Schrotkugel. Die rechte Lunge lieferte im wesentlichen dasselbe Bild wie die linke, nur waren mehr dieser Knötchen im Oberlappen vorhanden. Im Oberlappen zeigten einige peribronchiale Lymphknoten mäßige Anthrakose. Das Herz war klein, lappig und der Muskulatur ging jegliche Färbung ab. Die Muskeln waren ziemlich fibrinös, glitzernd und mäßig verfettet. Das Peritoneum zeigte eine mäßige Injektion an der Stelle des Operationsschnittes, und klaffte an dieser Stelle. Der Magen, einschließlich des Pylorus und des übrigen gastro-intestinalen Traktes, Appendix miteinbegriffen, war ohne Befund. Die Leber war weich, durch Gallenfarbstoff an manchen Stellen verfärbt und bot ein Bild mäßiger hyaliner Degeneration. Die Gallenblase war normal. Die Milz war etwas größer als gewöhnlich und anormal weich. Die Pulpa war dunkel, schokoladebraun und von fast zerfließender Konsistenz. Über ihre Oberfläche und in ihrer Substanz waren viele kleine, um-

schriebene, gut ausgeprägte, harte, gelbweiße Knötchen verstreut. Die Milz war stark blutgefüllt und die Kapsel ziemlich verdickt. Das Pancreas und die Nieren waren normal, wenn man von einer starken Injektion absieht."

Der einzige deutschsprachige Bericht, abgesehen von der Mitteilung von *Starck* (1952 — vgl. Tafel 4, Fall 25), über die Autopsie an einem Zivilisten, einer 24jährigen Frau, (die 3 anderen Fälle stammen aus dem Rußlandfeldzug) geht auf *Bsteh* (bzw. *Paul* — vgl. Fall 49, Tafel 3) zurück (1940):

„Zum Teil eingeschmolzene Lymphome der rechten Axilla, Eiter dünnflüssig, vereinzelte Käsebröckel. In der Lunge tuberkulöse Spitzenschwiele, rechts mit erbsengroßem Kreideherd, Stauungslunge. Herz: außer Zerreißlichkeit des Myocard keine Besonderheit. Milz: vergrößert mit zahlreichen runden bis erbsengroßen, weißen Knötchen, „punktierte Milz der Tularämie". Die im Schrifttum verzeichneten ähnlichen Knötchen fanden sich jedoch nicht in Leber und Lunge."

Aus dem Jahre 1928 stammt der Obduktionsbericht von *Palmer* und *Hansmann* (vgl. Fall 7, Tafel 3):

„Eine dicke Kruste bedeckte die Wunde am distalen Gelenk des Mittelfingers. Beim Abheben dieser Kruste quoll serosanguinöse Flüssigkeit heraus. Eine Masse, die 3 zu 2 cm maß, konnte in der linken Achselgrube gefühlt werden, doch war ein einzelner Lymphknoten nicht feststellbar. Lymphangitis zwischen der Handverletzung und der Masse in der linken Achsel konnte nicht nachgewiesen werden. Die aus der linken Achsel entfernte Masse wurde inzidiert und ziemlich viel erweichte Substanz, mehr eitrig als verkäst, floß heraus. Der größte Lymphknoten maß 3 zu 1,5 cm, und er enthielt graue nekrotische Bezirke. Lymphknoten des Mediastinum und der rechten Achsel zeigten ebenfalls Nekrose. Diese Knoten waren kleiner als 1 cm im Durchmesser. Die Lymphknoten der Leistengegend und des Mesenterium waren tastbar. Die serösen Höhlen enthielten keine überschüssige Flüssigkeit. Beide Unterlappen der Lunge schienen grau gegen einen blutgestauten Hintergrund. Die Milz war fest und wog 270 g. Unter der Kapsel und in der ganzen Substanz zerstreut, fanden sich zahlreiche opake, gelblich-weiße Nekrosebezirke. Die größten hatten ein Ausmaß von 2 mm im Durchmesser, und die Summe aller dieser Läsionen machte 3/5 der Milz aus. Die Leber zeigte ausgeprägte fettige Metamorphose; Nekrosen dagegen wurden nicht bemerkt. Die Gallenblase enthielt keine Steine, hatte aber ein „erdbeerartiges" Aussehen. Die Nebennieren und das Pancreas waren normal. Die rechte Niere wog 170 g, die linke 150 g. Einige runz-

lige Narben waren sichtbar. Die Nieren waren von einheitlich gelber Farbe. Das Gehirn zeigte eine deutliche Blutstauung."

Kavanaugh (vgl. Fall 20, Tafel 3) beschrieb 1935 anläßlich einer Betrachtung über 123 Fälle auch einen Sektionsbefund:

„Augen: Das Augenlid des rechten Auges war mäßig ödematös. Die palpebrale Conjunctiva war von einer dicken, graugelben, fibrinopurulenten Membran bedeckt, die 1 bis 2 mm in ihrer Dicke maß. Diese Membran reichte über die bulbäre Conjunctiva bis zur Cornea, wo sie plötzlich aufhörte. Die Oberfläche der Membran war ziemlich unregelmäßig, ließ aber keine ausgeprägten Geschwüre erkennen. Eine ziemliche Menge Belag konnte von der Unterlage leicht weggekratzt werden, während die Membran selbst fest mit den darunterliegenden Schichten verbunden war. Iris, Linse, Glaskörper und Retina waren offensichtlich normal. Das linke Auge zeigte keinerlei makroskopisch sichtbare Veränderungen.

Lymphknoten: Die praeauricularen, oberen cervicalen und submaxillären Lymphknoten waren rechts vergrößert. Die Lymphknoten des Hilus beider Lungen, ebenso wie die des Mediastinum, waren nur mäßig angeschwollen. Auch die mesenterialen und retroperitonealen Lymphknoten zeigten mäßige Vergrößerung. Thorax: Die Eingeweide der Brust- und Bauchhöhle waren vollkommen verlagert (situs inversus?).

Lungen: Die Lungen waren rückwärts durch zahllose fibrinöse und fibröse Verklebungen zwischen visceraler und parietaler Pleura fixiert. Viele kleine petechienartige Hämorrhagien waren über die Pleuraoberflächen verstreut, besonders über die Zwerchfelloberfläche und zwischen den Lappen. Die rechte Pleura zeigte eine dünne, zarte, fibropurulente Membran. In beiden Lungen fanden sich diffus verstreute, zahlreiche einzelne und verschmolzene Knötchen, die im Durchmesser von 1—10 cm schwankten. Die Schnittfläche zeigte größere graue Bezirke mit erweichten Zentren. Beide Lungen ließen mäßige Ödembildung erkennen.

Cardio-vasculäres System: Das Pericard war weich und enthielt keine überschüssige Flüssigkeit. Das Herz zeigte außer einer vollständigen Transposition keine ungewöhnlichen Verhältnisse.

Peritoneum: Das Peritoneum war mit einer dünnen, zarten, fibrinopurulenten Exsudatschicht bedeckt, und ein kleiner Überschuß an trüber Flüssigkeit war in der Bauchhöhle vorhanden. Der Peritonealüberzug des Appendix ließ mehr Exsudat als das übrige Peritoneum erkennen.

Leber: Die Leber war etwas größer als normal und die Schnittflächen zeigten sich ziemlich wolkig getrübt. Eine mäßige Zahl kleiner, graugelber Herde von ungefähr 1 mm Durchmesser, konnte un-

ter der Kapsel und im Schnitt gesehen werden. Gelegentlich wurde auch eine verschmolzene Masse grauen Gewebes entdeckt. Die Gallenblase war normal.

Milz: Die Milz war nicht vergrößert die Kapsel verdickt und mit einer dünnen fibrinopurulenten Exsudatschicht bedeckt. Die Schnittflächen zeigten zahllose winzige gelblich-opake Flecke mit scharfen Rändern.

Nieren: Die linke Niere war normal groß. Veränderungen an der Kapsel waren nicht feststellbar. Die Schnittflächen zeigten ausgesprochene Trübung der Rindensubstanz. Der Ureter war makroskopisch normal.

Die übrigen Organe waren bei der makroskopischen Untersuchung ohne Befund."

Blackfords (vgl. Fall 23, Tafel 3) Autopsiebericht (1935) möge die Zahl der angeführten Quellen beschließen:

„400 ccm Flüssigkeit, bei vorhandenem Pneumothorax, wurden auf der linken Seite gefunden. Fibrinöses Exsudat bedeckte die Pleura auf beiden Seiten, und eine ausgedehnte purulente Affektion der tracheobronchialen Lymphknoten wurde bemerkt. Kleine pneumosche Flecke mit einigen kleinen Nekrosezonen wurden im linken Oberlappen häufig angetroffen. Der linke Unterlappen zeigte fast eine vollständige Konsolidation, wobei eine zentrale Höhle von 3 cm Durchmesser die Verbindung mit einem Bronchus herstellte. Der rechte Oberlappen befand sich in einem früheren Stadium der Konsolidation. Mehrere kleine Zonen fokaler Nekrose wurden im rechten mittleren und unteren Lappen gefunden."

Diese 5 wahllos ausgewählten Berichte haben mit all den anderen, teilweise bis ins kleinste gehenden (z. B. *Pessin, Nordmann* und *Doerr)* Sektionsberichten folgende, für die Tularämie typischen Beobachtungen gemeinsam: Das konstante Auftreten herdförmiger, manchmal käsiger Nekrosen unterschiedlicher Größe, die, diffus zerstreut, in Leber und Milz und Lymphknoten, und in einem geringeren Grad in den serösen Häuten, Nieren und Nebennieren angetroffen werden können. Diese Herde treten auch oft in den Lungen auf, teils mit, teils ohne einhergehende Pneumonie *(Foshay).*

IV. Mikroskopische Untersuchungsergebnisse.

Die Bestätigung obiger Ansicht bringt die mikroskopische Untersuchung, die in 25 Fällen durchgeführt wurde und folgendes Ergebnis zeitigte:

Verbrycke; Bardon und *Berdez; Palmer* und *Hansmann; Permar* und *Maclachlan; Hartman; Foulger, Glazer* und *Foshay; Gudger; Kavanaugh; Archer, Blackford* und *Wissler; Beck* und *Merkel; Bern-*

stein (mit 3 Fällen); *Amoss* und *Sprunt; Pessin; Weilbaecher* und *Moss; Kimmelstiel* und *Caldwell; Putschar, Thornshill, Tuckwiller* und *Fisher; Nordmann* und *Doerr* (mit 3 Fällen) sowie *Starck* beobachteten mikroskopisch sichtbare Veränderungen der *Lunge* in Form von Nekrosebezirken, verdickten oder verstopften Gefäßen, Infiltration mit zum Teil polymorphkernigen Leukocyten, Plasmazellen und epitheloiden Zellen, Infarkten und sehr selten auftretenden Riesenzellen.

Wenn auch nicht jeder dieser Autoren sämtliche aufgeführten pathologischen Veränderungen sehen konnte, so war doch fast allen die Feststellung herdförmiger, umschriebener Nekrosen gemeinsam.

Über die Histopathologie der *Leber* machten *Palmer* und *Hansmann; Bryant* und *Hirsch; Hartmann; Foulger, Glazer* und *Foshay; Kavanaugh; Beck* und *Merkel; Bernstein* (mit 3 Fällen); *Amoss* und *Sprunt; Pessin; Allen* und *Smith; Kimmelstiel* und *Caldwell; Putschar, Thornshill, Tuckwiller* und *Fisher; Bsteh; Nordmann* und *Doerr* sowie *Starck* zusammen folgende Angaben: Nekroseherde, fettige Degeneration, Atrophie, Pyknose und trübe Schwellung der Leberzellen, polymorphkernige Leukocyten- und Monocyteninfiltration in die Zentren der Nekrosen, Auftreten von Epitheloidzellen, Hämochromatose und Hämorrhagien.

Verbrycke; Palmer und *Hansmann; Bryant* und *Hirsch; Hartman; Foulger, Glazer* und *Foshay; Kavanaugh; Beck* und *Merkel; Bernstein* (mit 3 Fällen); *Amoss* und *Sprunt; Pessin; Allen* und *Smith; Kimmelstiel* und *Caldwell; Bsteh* sowie *Starck* beschrieben teilweise schon verkäste Nekroseherde in der *Milz* mit größtenteils vorhandener Infiltration von Leukocyten, Monocyten und Plasmazellen. Auch Degeneration der Milzzellen bei Fehlen von Riesenzellen wurde von einigen dieser Autoren beobachtet. Die Blutgefäße waren häufig verdickt und *Pessin* beschreibt eine hämorrhagische Infiltration.

Palmer und *Hansmann; Foulger, Glazer* und *Foshay; Kavanaugh; Beck* und *Merkel; Bernstein* (mit 3 Fällen);*Amoss* und *Sprunt; Pessin; Allen* und *Smith; Kimmelstiel* und *Caldwell; Bsteh; Nordmann* und *Doerr* (mit 3 Fällen) sowie *Starck* berichten von Nekroseherden oder käsigen nekrotischen Knötchen und seltenem Auftreten von Riesenzellen in den *Lymphknoten.*

Histopathologische Befunde in den *Nieren* (Nekroseherde, Degeneration bzw. Trübung des Epithels) stellten *Palmer* und *Hansmann; Bryant* und *Hirsch; Foulger, Glazer* und *Foshay; Kavanaugh; Bernstein* (mit 1 Fall); *Nordmann* und *Doerr* (mit 1 Fall) fest.

Palmer und *Hansmann; Bryant* und *Hirsch; Hartman; Kimmelstiel* und *Caldwell* sowie *Putschar, Thornshill, Tuckwiller* und *Fisher* sahen zusammen Hämorrhagien, fettige Degeneration und Nekrose-

bezirke mit Leukocyteninfiltration im *Gehirn,* während *Palmer* und *Hansmann; Pessin* sowie *Allen* und *Smith* Hämorrhagien bzw. Nekrosen der *Nebennieren* konstatierten. Eine Hyperplasie des *Knochenmarkes* stellten *Bernstein* („The bone-marrow of the femur showed considerable hyperplasia"); *Nordmann* und *Doerr* sowie *Starck* (in je 1 Fall) fest, *Herzmuskelschädigungen* (Atrophie und Leukocyteninfiltration) dagegen *Foulger, Glazer* und *Foshay; Bernstein* sowie *Nordmann* und *Doerr.*

Foulger, Glazer und *Foshay* erwähnten Verfettung des *Pancreas; Bernstein* sah Nekroseherde in den*Tonsillen; Amoss* und *Sprunt* bemerkten fehlende Spermatogenese im *Hoden,* und *Kavanaugh* konstatierte käsige Nekrose in der *Conjunctiva.*

Eine ausgezeichnete Schilderung der typischen tularämischen Nekrosen verdanken wir *Pessin,* und weil sie für die meisten Fälle gültig ist, da in fast allen Organen solche Nekroseherde auftreten, soll sie an dieser Stelle gebracht werden: „Es fanden sich viele kleine, runde, vereinzelte oder große verschmolzene, sternartige und septierte käsige Bezirke in der Milz. Zwei unterschiedliche Zonen umgaben kreisförmig das nekrotische, nicht zelluläre Material. Die innere Zone setzte sich aus einer zellulären, dicken Lage ovoider und deutlich verlängerter Monocyten zusammen, vermischt mit kollagenen Fasern. Die äußere Zone war zellulär und bestand aus Plasmazellen mit einigen Monocyten und Lymphocyten nebst gelegentlich auftretenden eosinophilen Zellen. Einige polymorphkernige Leukocyten waren in beiden Zonen vorhanden. Die Peripherien einiger dieser käsigen Knötchen zeigten hämorrhagische Infiltration. Bezirke starker Blutstauung mit Ablagerung von ziemlich viel Hämosiderin konnten überall festgestellt werden. Auch Riesenzellen wurden gelegentlich angetroffen."

Bsteh betont u. a. „die palisadenartige Anordnung epitheloider Zellelemente in der Peripherie von Nekrosen" und auch *Nordmann* und *Doerr* erwähnen, daß von der Außenzone aus radiär gestellte Fibrocyten erkennbar waren, die fast den Mittelpunkt der Nekrosen erreichten. Dieser Fibrocytensaum nahm besonders in den äußeren Bezirken einen epitheloiden Charakter an.

Diese Anordnung und dieser Aufbau der Nekrosen scheinen demnach ein Charakteristikum tularämischer Herde zu sein.

Zusammenfassung: 22 Autoren berichteten von Veränderungen der *Lunge,* 18 über Herde der *Leber,* je 16 betonten die pathologischen Veränderungen in *Milz* und *Lymphknoten,* 6 beobachteten krankhafte Zustände der *Nieren,* 5 solche des *Gehirns,* 3 bemerkten anormale Verhältnisse der *Nebennieren,* 3 Veränderungen der *Herzmuskulatur* und 3 Verfasser sprachen von krankhaften Umwandlungen

des *Knochenmarkes*. Je 1 Autor erwähnte pathologische Veränderungen im *Pancreas*, im *Hoden*, in den *Tonsillen* und am *Auge*.

Nach der Häufigkeit des Befalls geordnet, stellen sich die einzelnen Organe in folgender Reihenfolge dar:

Lungen, Leber, Milz, Lymphknoten und — mit Abstand — Nieren, Gehirn, Herz und Nebennieren, Knochenmark, Pancreas, Tonsillen, Hoden und Augen. (Vgl. Tafel 4).

Todesursache bei Tularämie.

Als Hauptursache für den Eintritt des Todes, welcher der Tularämie allein zuzuschreiben ist, dürfte wohl Septicaemie gewertet werden, die wiederum auf das Bacterium tularense zurückzuführen ist. Denken wir daran, daß praktisch sämtliche 52 Fälle der 2. Serie bei der Obduktion das Bild einer miliaren Sepsis boten, so dürfte diese Behauptung wohl hinlänglich gestützt sein. Auch die meisten Pneumonien tödlichen Ausganges leiten sich von der Septicaemie her. Pneumonien, die ihren Ursprung in der primären Bakteriaemie haben, sind nicht mit tödlichem Ausgang verbunden, es sei denn, Septicaemie tritt noch hinzu *(Foshay)*. Daß natürlich bereits bestehende Herz- oder Kreislaufschwächen bei hinzutretender Tularämie einen tödlichen Ausgang eher herbeiführen, wurde bereits erwähnt.

Kongenitale Tularämie.

Die Veröffentlichung des einzigen Falles, bei dem die Tularämie während der Schwangerschaft von Mutter auf Kind übertragen und dadurch der Tod des Feten herbeigeführt wurde, verdanken wir *Lide*, und er soll seiner Seltenheit wegen angeführt werden:

„30 Jahre alte Patientin, die bald nach der Zubereitung einiger Kaninchen an einem Fingerulcus mit Drüsenvergrößerung und wechselndem Fieber erkrankte. Sie stand im 8. Monat einer Schwangerschaft. Nach 4wöchentlicher Dauer der Erkrankung fiel der Mutter auf, daß die Kindsbewegungen schwächer wurden. Einige Tage später kam es zur Ausstoßung eines toten Kindes. In der Placenta fanden sich Granulome mit Erregern, die mit größter Wahrscheinlichkeit Tularämiebakterien darstellten. Das Nabelschnurblut und das Blut der Mutter agglutinierten Tularämiebakterien 1 : 2500. Auch in Milz und Leber des Feten wurden nekrotische Granulome gefunden, die trotz der starken Autolyse nachgewiesen werden konnten. Es dürfte sich wohl um den ersten kongenital übertragenen Fall von Tularämie handeln!"

Im Gegensatz dazu vertritt *Jung* (ebenso wie *Russ* und *Brieger)* die Ansicht, daß eine diaplazentare Übertragung der Tularämie in der

Tafel 4 (Mikroskopische Untersuchung bei 25 Fällen)

Autor		Patho-histologische Veränderungen in Lunge	Leber	Milz	Lymphkn.	Nieren	Gehirn	Nebennieren	Herz	Knochenmark	Pancreas	Tonsillen	Hoden	Auge
1. Verbrycke	(1924)	+		+										
2. Bardon u. Berdez	(1928)	+												
3. Palmer u. Hansmann	(1928)	+	+	+	+	+	+	+						
4. Bryant u. Hirsch	(1931)		+	+		+	+							
5. Permar u. Maclachlan	(1931)	+												
6. Hartman	(1932)	+	+	+			+							
7. Foulger, Glazer u. Foshay	(1932)	+	+	+	+	+			+		+			
8. Gudger	(1933)	+												+
9. Kavanaugh	(1935)	+	+	+	+	+								
10. Archer, Blackford u. Wissler	(1935)	+												
11. Beck u. Merkel	(1935)	+	+	+	+									
12. Bernstein	(1935)	+	+	+	+	+			+	+		+		
13. Bernstein	(1935)	+	+	+	+									
14. Bernstein	(1935)	+	+	+	+									
15. Amoss u. Sprunt	(1936)	+	+	+	+								+	
16. Pessin	(1937)	+	+	+	+			+						
17. Allen u. Smith	(1938)		+	+	+			+						
18. Weilbaecher u. Moss	(1938)	+												
19. Kimmelstiel u. Caldwell	(1939)	+	+	+	+		+							
20. Putschar, Thornshill, Tuckwiller, Fisher	(1940)	+	+				+							
21. Bsteh	(1940)		+	+	+									
22. Nordmann u. Doerr	(1944)	+	+		+	+			+	+				
23. Nordmann u. Doerr	(1944)	+	+		+									
24. Nordmann u. Doerr	(1944)	+			+									
25. Starck	(1952)	+	+	+	+					+				

zweiten Schwangerschaftshälfte nicht möglich sei und führt zur Bestätigung dieser Anschauung folgenden Fall an:

„Die Gruppenerkrankung der fünfköpfigen Familie (es handelt sich um eine Mutter mit vier Kindern, die alle an Tularämie erkrant waren) war auch noch dadurch besonders interessant, daß die erkrankte Mutter im siebenten Monat gravide war, und der Krankheitsfall somit einen sehr wesentlichen Beitrag zur Frage der intrauterinen Übertragung der Tularämie sowie des späteren serologischen Verhaltens des neugeborenen Kindes bringen konnte. Das normal ausgetragene Kind machte jedoch einen kräftigen Eindruck, und als ihm zwei Monate später etwas Blut zur Agglutination entnommen wurde, wurde ein negatives Ergebnis festgestellt. Daraus kann nach *Russ* und *Brieger* geschlossen werden, daß eine diaplazentare Übertragung der Tularämie in der zweiten Schwangerschaftshälfte (im Gegensatz zur Lues) nicht möglich ist."

Therapie und Letalität.

Der Satz, daß Verhüten besser ist als Heilen, gilt bestimmt auch für die Tularämie und zweifellos bieten sich hier für die Prophylaxe manche Anhaltspunkte. Dafür ist zunächst wichtig festzustellen, welche Tierarten in dem betreffenden Seuchengebiet als Infektionsquelle in Frage kommen. Die Maßnahmen werden sehr verschieden sein, je nachdem, ob es sich wie in Amerika um Einzelübertragungen von verschiedenen Tierarten oder wie im Osten um Massenübertragungen auf Grund einer Seuche bei einer oder wenigen Tierarten handelt. *Puntigam* hat vor kurzem zusammenfassend dargestellt, wo die veterinärpolizeilichen Vorschriften im Osten bzw. Deutschland in dieser Beziehung ergänzungsbedürftig sind. Im Osten wird es sich vor allem um die systematische Vernichtung gewisser Nager (vgl. *Schmidt),* vor allem der Ratten und Mäuse, in der Umgebung menschlicher Behausungen und den sorgfältigen Schutz von Nahrungsmitteln und Wasser vor Verunreinigung handeln. Die Einzelübertragungen lassen sich nur durch individuelle Vorbeugung vermeiden: Größte Vorsicht bei Berührung von Nagern, z. B. beim Abhäuten von Kaninchen und Hasen, vor allem, wenn diese krank oder tot aufgefunden wurden, Schutz gegen Insektenstiche usw. *(Schulten).*

Es ist nicht verwunderlich, daß über eine rein symptomatische Behandlung der Tularämie *(Francis, David, Miller, Bansi, Bérésine, Lawless, Reebstein)* hinausgehende Versuche unternommen wurden, die Krankheit in spezifischer Weise anzugehen. Die Ergebnisse dabei waren recht unterschiedlich.

So berichtet *Baer* von einer völligen Ausheilung zweier an Tularämie erkrankter Patienten durch frühzeitig einsetzende Roentgen-

bestrahlung mit 1/2 HED ungefilterter Strahlen. Auch *Sanda* konnte mit Dosen von 100—120 r bei der Behandlung der tularämischen Lymphadenitis unter gleichzeitiger Punktion eine schnellere und gänzliche Heilung mit Verkürzung der Krankheitsdauer beobachten. In Übereinstimmung damit steht *Olivers* Bericht, demzufolge die Lymphknoten unter gefilterten Röntgenstrahlen um 2/3 abschwollen. Nicht so überzeugend waren die Erfahrungen *Andrejews*, dessen Behandlung in Anwendung von Vaccineinjektionen und Röntgenbestrahlung (1/4 HED bei Al-Filter) bestand und desen Patient in 3 Monaten genas. *Arzt* wandte bei 2 Patienten u. a. auch Röntgenstrahlen ohne wesentlichen Erfolg an, ebenso *Fuhs*, der mit dieser Therapie auch nur geringe Erfolge hatte. Bérésine lehnt in einer Betrachtung der Therapiemöglichkeiten Röntgenbestrahlung als erfolglos ab.

Von einer erfolgreichen Neosalvarsanbehandlung mit insgesamt 6 Injektionen von 0,45 g berichten *Shellhorn* und *Beckwith*, wobei allerdings eine Vereiterung der Axillarlymphknoten später auftrat. *Bérésine* dagegen mußte ein Versagen dieser Behandlungsmethode erleben, empfiehlt aber auf Grund seiner Erfahrungen Urotropin (5 ccm 40% Löung i. v.), mit dem die Krankheit zwar nicht geheilt, aber günstig beeinflußt werden könne.

Recht gute Erfolge scheint *Barthelme* mit Metaphen erzielt zu haben, das er 1 : 1000 i. v. verabreichte (in milden Fällen je 10 ccm jeden 2. Tag, insgesamt 3 Injektionen; in schweren Fällen täglich 10 ccm durch 4 Tage, dann jeden 2. Tag 3 weitere Injektionen). Sein Krankengut bestand aus 60 Fällen, bei denen die Fieberdauer auf 11 Tage herabgesetzt wurde. Die Adenopathie verschwand nach 24 Tagen, die Heilung erfolgte nach 32 Tagen. Die Mortalität, die sonst mit ungefähr 10% berechnet wird, betrug 1,7%.

Auch Jod wurde als Therapeutikum mehrfach versucht. *Netousek* und *Kollár* hatten jedoch mit der Jodmedikation (Jod per os und das Jodoformgemisch nach Calot intraglandulär) einen Mißerfolg ebenso wie *Fuhs*, der Jodsalben zur Anwendung brachte. *Jess* dagegen empfiehlt für die Augenheilkunde häufiges Auswaschen mit Borwasser und Anwendung von Jodoform (Pillat). Auch *Bansi* hält lokal kleine Jodgaben für zweckmäßig.

Umschläge mit Sublimatlösung wurden von *Price* erfolglos versucht. Mit dem weiteren Ausbau der Chemotherapie kamen natürlich auch die Sulfonamide bei der Tularämie zur Anwendung. *Kerl* berichtet von guten Erfolgen mit Trypaflavin und Prontosil, *Berde* weist auf das Prontosil als Therapeutikum hin, *Bopp* führte seine Behandlung mit Punktion, Wärme, Kurzwellen, Supronalnachbehandlung und Spirobismol durch und auch *Jung* verwandte Sulfonamide

(Tibatin, Supronal) zusammen mit Punktion der Lymphknoten und sah von der angeblich besseren Streptomycinbehandlung ab. *Brumpt* dagegen stellte fest, daß Sero- und Chemotherapie durchschlagende Erfolge bisher vermissen ließen. Gleichermaßen negative Ergebnisse einer örtlichen Behandlung mit antiphlogistischen Umschlägen, Punktion erweichter Lymphknoten, Jodsalben, ferner Röntgenbestrahlung im Verein mit Chemotherapie mittels Sulfonamidpräparaten (Prontosil, Uliron, Albucid) erzielte *Fuhs* und auch *Arzt* sah keinen wesentlichen Einfluß einer kombinierten Therapie mit Tularämininjektionen, Trypaflavin und Lopionininjektionen. *Bansi* schreibt in seiner Veröffentlichung „Zur Klinik der Tularämie": In Anlehnung an die Lues wurde zur Einschmelzung der Drüsen Bismogenol oder ähnliches versucht, ohne daß ein überzeugender Erfolg gebucht werden konnte. Sulfonamide sind wirkungslos, so daß die Allgemeinerscheinungen mit den üblichen Antipyreticis behandelt werden. *Trautmann* und *Schneemann* nahmen vergebliche therapeutische Versuche an ihren Kranken mit Sulfonamiden, auch De-Ma-Stößen in kräftiger Dosierung vor. Die Wirkung der Sulfonamide bei der Tularämie fanden *Rabe* und *Cruse* in ihren 6 Fällen völlig unzulänglich. *Schulten* schreibt über die diesbezügliche Therapie folgendes: „Keines der chemotherapeutischen Mittel (Sulfonamide, Neosalvarsan, Trypaflavin, Urotropin, Gold-, Arsen-, Jodpräparate) hat sich auf die Dauer eindeutig bewährt."

Eine Reihe von Autoren (*Fuhs, Arzt, David)* haben Versuche mit einer Vaccinetherapie gemacht, indem sie in steigenden Dosen das sonst zum Hauttest benutzte Tularin intracutan injizierten. *Fuhs* bezeichnet die Ergebnisse als glänzend. *(Schulten).* Nach *Kerl* gaben die i. v. Injektionen von Tularämin häufig Veranlassung zu allgemeinen und Fokalreaktionen. Es wurde mit 0,5 ccm einer Verdünnung von 1 : 10 000 000 begonnen und bis zu einer Verdünnung von 1 : 1 000 000 vorgegangen. Bei stärkerer Allgemeinreaktion wurden die Dosen verringert. *Netousek* und *Kollar* berichten von heftigen Reaktionen auf die Einspritzung hin und *Brumpt* warnt vor der Anwendung der Vaccination wegen der dadurch verursachten Exacerbationen. Selbst *Arzt* schildert einen Fall, bei dem intracutane Tularämininjektionen sowie Trypaflavin, Lopionininjektionen und Röntgenstrahlen ohne wesentlichen Einfluß waren.

Foshay empfiehlt auf Grund seiner Erfahrungen die Anwendung eines Antiserums, das von Ziegen oder Pferden gewonen wird. In einer 1. Beobachtungsreihe (1933) wurden 31 Patienten von Foshay behandelt. 4 Patienten starben, von denen allerdings einer an einer primären Herzkomplikation litt, während die anderen 3 ausgedehnte Herde der Brust- und Baucheingeweide hatten, ehe überhaupt die

Serumbehandlung einsetzte. 1934 behandelte er 15 Patienten mit spezifischem Antiserum und zwar mit Einzeldosen von 5,5 bis 17 ccm. Die Behandlung setzte die Dauer der Erkrankung und ihrer einzelnen Symptome auf etwa die Hälfte herab. Ein Patient, der moribund eingeliefert wurde, und bei dem Leber, Lunge und Milz mitbefallen waren, konnte nicht gerettet werden. Eine Zusammenfassung über die Ergebnisse der Serumbehandlung bei 600 Patienten (*Foshay* 1940) läßt erkennen, daß der Erfolg wechselt und abhängig ist vom klinischen Typ, dem Vorhandensein ausgedehnter visceraler Erscheinungen, von Menge und Wirksamkeit des verabreichten Serums und vom Stadium der Erkrankung beim Behandlungsbeginn. Bei 200 Kranken konnte, infolge der Fortschritte in der Diagnostik, die Serumbehandlung ziemlich zeitig begonnen werden (am oder vor dem 12. Krankheitstag). Als ihr regelmäßiger Erfolg lassen die Vergiftungserscheinungen (Kopf-, Rücken-, Muskel- und Gelenkschmerz, Brechreiz, Abgeschlagenheit, Fieber) bald nach und außerdem gehen die Lymphknotenschwellungen und die durch sie verursachten Schmerzen zurück. Die Höhe der Sterblichkeit wird herabgesetzt und die Krankheitsdauer abgekürzt. Verabreicht wurde Ziegen- oder Pferdeserum meist i. v., zuerst 10—25 ccm je Kranken, später etwas mehr bei mittlerer Schwere der Erkrankung, durchschnittlich etwa 30 ccm, ganz vereinzelt höhere Dosen. Serumkrankheit trat verhältnismäßig oft auf und zwar mit Ziegenserum bei 46%, mit Pferdeserum bei 54% der Behandelten. Vereinzelt waren die Erscheinungen der Serumkrankheit sehr schwer.

Volferz und *Gorochov* erzielten mit Antiserum bei 7 behandelten Kranken deutliche Erfolge, während ihr 8. Patient auf diese Therapie nicht ansprach. Auch *Drbohlav* sah nach Injektion des Antiserums rasches Schwinden der Symptome, wobei allerdings eine heftige allgemeine Reaktion vorausging. Mit Heilserum vom Pferd erzielte *Popov* nach i. m. Gabe von 45 ccm Serum vollkommenes Wohlbefinden und schleuniges Abklingen der Erscheinungen bei 1 Patienten vom typhoiden Typ.

Brumpt äußert sich über die Serotherapie recht kritisch und auch *Bansi* erwähnt, daß das von Foshay in Amerika entwickelte antitularämische Serum trotz mancher positiver Angaben des dortigen Schrifttums von der Arzneimittelzulassungskommission der USA noch abgelehnt werde. In Europa stehe uns noch kein Serum zur Verfügung. *Schulten* weist ebenfalls nur mit Zurückhaltung auf die Serumbehandlung hin.

Es kann an dieser Stelle wohl rückschauend betont werden, daß die therapeutischen Erfolge bis zu diesem Zeitpunkt doch recht unsicher waren, so daß eine günstige Auswirkung auf die Letalität kaum nachzuweisen sein dürfte.

Die Einführung der Antibiotika in die Therapie aber hatte, wie so häufig, auch bei der Tularämie einen Umschwung zur Folge, der sich natürlich auch auf die Sterblichkeit erstreckte. Sehen wir von der Anwendung des Penicillins ab, mit dem keine Erfolge erzielt wurden (*Minden* und *Springer, Rabe* und *Cruse,* eigener Fall aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Würzburg, der vom behandelnden Arzt vor der Klinikaufnahme mit Penicillin behandelt worden war), so war mit dem Streptomycin erstmalig die Möglichkeit gegeben, die Tularämie in spezifischer Weise zu beeinflussen. Es nimmt nicht Wunder, daß die ersten Meldungen einer erfolgreichen Streptomycinbehandlung aus den USA eintrafen; war doch dort die Ärzteschaft in der glücklichen Lage, Streptomycin zu einer Zeit zu verwenden, in der dieses Mittel in Europa überhaupt noch nicht zur Verfügung stand!

Der erste, der das Mittel bei der Tularämie anwandte, war *Heilman* (1944). *Hunt* meldete 1947 einen Fall von pleuropulmonärer Tularämie, der trotz Streptomycin letal endete, da ein Herzleiden komplizierend hinzukam. *Bost, Percefull* und *Leming* behandelten im Ozarksgebiet Tularämiekranke mit Streptomycin (1948), wobei sie glänzende Erfolge hatten:

„Der Verlauf und die Prognose der Tularämie sind weitgehend vom Streptomycin beeinflußt worden. Vor April 1946 waren 27 Fälle beobachtet worden und seitdem wurde Streptomycin in weiteren 27 Fällen verwendet. Vor der Anwendungsmöglichkeit dieser Medikation schwankte die Krankheitsdauer nach Hospitalsaufnahme zwischen 5 und 45 Tagen, wobei die durchschnittliche Fieberperiode mit 14 Tagen anzusetzen war. Die Behandlung war verschieden, doch schloß sie in manchen Fällen Serumtherapie und i. v. Gaben von „bismuth sodium tartrate" ein, sorgfältige Pflege natürlich vorausgesetzt. In all diesen Fällen betrug die Mortalität 11%. 22% hatten Pneumonie und die Hälfte von ihnen starb. Zu dieser langen Krankheitsdauer und hohen Mortalität kam noch hinzu, daß sich die Rekonvaleszenz über Monate erstreckte und Rückfälle häufig auftraten. Dagegen zeitigte die Streptomycinbehandlung bei 27 Patienten einen bemerkenswerten Erfolg. Obwohl auch bei dieser Gruppe 10 Pneumonien auftraten, starb kein einziger Patient und die Krankheitsdauer wurde wesentlich verkürzt." Sie gaben 1—1,25 g täglich während 5—7 Tage.

Pulaski und *Amspacher* gaben 1 g Streptomycin täglich i. m. 5—7 Tage lang, bei pulmonären und pleuralen Formen 2 g täglich 7 Tage hindurch und länger. Insgesamt kamen 10 Fälle zur Behandlung und Heilung. Auch in- oder exzidierte Bubonen heilten bei Streptomycintherapie ab. Empfohlen werden 2 g täglich und zwar als Einzelinjektionen in 3—4 stündlichem Abstand.

Jordan und *Downs* hatten bei einer tularämischen Tonsillitis guten Erfolg und konnten ihren Patienten schon nach 5 Tagen frei von Symptomen entlassen. Allerdings erforderte ein später aufgetretener ulcerierter Bezirk über der linken Tonsille eine erneute Streptomycinbehandlung, die nach 25 Tagen zur endgültigen Heilung führte. Von

einer erfolgreichen Behandlung eines conjunctivo-nodalen Falles berichten *Minden* und *Springer*. Bei dem an einer ulcerösen Conjunctivitis, Lymphadenitis und Fieber erkrankten Patienten konnte nach 5 g Streptomycin ein Rückgang des Fiebers zur Norm sowie Abklingen der Augen- und Lymphknotenerscheinungen beobachtet werden. Infolge Überempfindlichkeit kam es wahrscheinlich bei einem 2. Streptomycinstoß zu erneutem Fieber, das aber zurückging und der raschen, völligen Heilung nicht im Wege stand. Die Krankheit dauerte nur einen Bruchteil der aus der Literatur her bekannten üblichen Spontanheilungszeit. *Levy, Webb* und *Wilkinson* machten bei 24 kranken Kindern mit Streptomycin (8,37 g 7,46 Tage lang) gute Erfahrungen. Das rapide Ansprechen auf Streptomycin, das bei jedem Kind beobachtet werden konnte, beweist die Wirksamkeit dieses Antibiotikums. Auch *Taylor* konnte bei seinen mit Streptomycin behandelten Patienten gute Erfolge erzielen. Er betont, daß die Antibiotikatherapie schon bei Verdacht auf Tularämie einsetzen müsse. In den unkomplizierten cuto-lymphonodalen Fällen schien kein Unterschied bei den Ergebnissen einer 2 g- und 10 g-Dosierung zu bestehen; die geringeren Dosen schienen genauso wirksam. Anders bei der pleuropulmonischen Form! In all diesen Fällen wurde 0,25 g Streptomycin alle 3 Stunden gegeben, so lange, bis der Patien fieberfrei war, wozu durchschnittlich 22 g benötigt wurden. Die cuto-lymphonodalen Herde heilten in 2—3 Wochen ab, während in der „präantibiotischen Ära" 32 Tage die Regel waren. *Ray* und *Warren* behandelten einen im Verlauf der Erkrankung aufgetretenen Lungenabszeß erfolgreich mit Streptomycin, nachdem eine Allergie des Patienten gegen Chloromycetin das Absetzen dieses ursprünglich angewandten Mittels notwendig gemacht hatte.

Auch mit Aureomycin wurden gute Erfolge erzielt. So konnten *Woodward, Raby, Eppes, Holbrook* und *Hightower* 3 Fälle bronchopneumonischen Typs mit Aureomycin innerhalb von 4 Tagen fieberfrei bekommen. Insgesamt gaben sie 15,25—32 g Aureomycin per os und in einem Fall 800 mg i. m. Nach ihrer Ansicht sind Streptomycin und Aureomycin ungefähr gleich wirksam. *Ransmeyer, Price* und *Barnes* sahen bei 2 Fällen (pulmonal und lymphonodal) prompte Besserung. Bei einem weiteren lymphonodalen Fall konnte allerdings das Aureomycin die Einschmelzung eines Lymphknotens nicht aufhalten. Conjunctivo-nodale Tularämie wurde von *Lindeke* und *Maiden* überraschend schnell mit Aureomycin geheilt. 500 mg alle 6 Stunden und Aureomycinlösung lokal alle 3 Stunden bewirkten nach 12 Stunden ein Absinken der Temperatur zur Norm. Nach 24 Stunden war eine entschiedene Verkleinerung der Schwellung am Auge und Nachlassen der Schmerzhaftigkeit feststellbar. Auch die regionalen

Lymphknoten sprachen gut an. Die Aureomycintherapie wurde 3 Wochen lang systematisch fortgesetzt und führte zur vollkommenen Heilung. *Taylor* schlägt beim cuto-lymphonodalen Typ 4 g Dosen vor, die zu vier Mal 0,25 g pro Tag auf 4 Tage verteilt werden. Bei pneumonischer Tularämie sollte die Aureomycinbehandlung so lange fortgeführt werden, bis Fieberfreiheit erreicht ist.

Trotz des Resultats von Tierversuchen, die ergaben, daß infizierte Mäuse besser auf Aureomycin und Streptomycin als auf Chloromycetin ansprachen, verwandten *Parker, Lister, Bauer, Hall* und *Woodward* bei 5 Patienten Chloromycetin. 2 Patienten mit pulmonaler Tularämie verspürten schon nach 2 Tagen ausgesprochene Erleichterung ihrer Symptome, während bei 3 Kranken mit cuto-lymphonodaler Form die primären Herde prompt abheilten. Als Anfangsdosis wurde 9,0 g verabreicht, anschließend 0,5 alle 4 Stunden über 5 bis 7 Tage. 2 Rückfälle sprachen auf einen 2. Chloromycetinstoß „dramatisch" an. Schon nach 17 Tagen konnten *Burleson* und *Miller* einen cuto-lymphonodalen Fall entlassen, nachdem Chloromycetin in einer Initialdosis von 3 g peroral eingeleitet und mit 0,5 alle 4 Stunden über 9 Tage fortgesetzt worden war. Abschließend wurden 0,5 g alle 8 Stunden über 5 Tage verabreicht.

Diese Berichte aus der amerikanischen Literatur lassen schon erkennen, daß selbst komplizierte Tularämiefälle (z. B. mit Affektion der Lungen) mit den Mitteln der modernen Therapie sehr erfolgreich angegangen werden können. Ein einziger Todesfall ereignete sich bei den oben zitierten Autoren, was wohl als Beweis für die Wirksamkeit der Antibiotika aufzufassen ist.

In Europa berichteten *Trautmann* und *Schneemann* von 7 Tularämiefällen, die sie mit Streptomycin behandelten. Eine überzeugende Heilwirkung sahen sie nicht, was daran zu liegen schien, daß sie mit der Streptomycinbehandlung erst beginnen konnten, als die Krankheitsdauer schon mehrere Monate betrug und die Lymphknoten schon lange eingeschmolzen waren. Bei 2 sehr chronisch-schleichenden, torpiden Fällen versuchten sie Olobintinktur. Anschließend gaben sie Höhensonnenganzbestrahlungen und empfehlen dieses Vorgehen. In einem Fall schien Cyclotropininjektion eine gewisse Besserung zu bringen und auch Kurzwellendurchflutungen der sehr schmerzhaften Lymphknotenpakete linderten die Beschwerden etwas.

Ähnliche Erfahrungen machten wir an der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Würzburg bei der Behandlung von 10 Tularämiekranken, die anläßlich der kleinen Epidemie, über die *Schuermann* und *Hüttner* berichteten, stationär aufgenommen wurden. 5 Patienten wurden mit Streptomycin, 3 mit Aureomycin,

je 1 Kranker mit Chloromycetin bzw. Röntgenbestrahlung behandelt. Die 5 mit Streptomycin behandelten Patienten setzten sich aus 2 Kranken cuto-lymphonodalen, 2 tonsillo-lymphonodalen und 1 conjunctivo-nodalen Typs zusammen. Die Dosierung schwankte zwischen 0,25—2,0 g täglich, wobei die Tagesdosis oft auf 4 Einzeldosen verteilt war. Die Gesamtmenge betrug zwischen 35,0 und 10,5 g, je nach Dauer des Hospitalaufenthaltes. Bei 4 Patienten mußte eine Punktion vereiterter Lymphknoten vorgenommen werden. In die entleerten Abszeßhöhlen wurde bis 2 ccm Streptomycin injiziert (bei 2 Patienten). Unverträglichkeitserscheinungen traten trotz hoher Dosen nicht auf. Bei den cuto-lymphonodalen Formen wurde keine wesentliche Besserung erzielt. Eine Patientin hatte bei der Aufnahme ein polymorphes Exanthem an den Handrücken, das unter der Streptomycinbehandlung abklang. Eine Beeinflussung der Erscheinungen von seiten der Lymphknoten am Hals war unerheblich. Bei einer weiteren Erkrankten bestand Verdacht auf eine hämatogene Streuung, ein Verdacht, der aber nicht gesichert werden konnte. Auf Ruhigstellung des verdächtigen Handgelenks und Fortsetzung der Streptomycinbehandlung war die Patientin kurz darauf wieder beschwerdefrei. Bei dem conjunctivo-nodalen Fall klang die Conjunctivitis schnell ab und auch Schwellung und Granulationsgewebsbildung war nicht mehr nachweisbar. Ein Lymphknoten der rechten Halsseite jedoch schmolz zusehends ein und mußte mittels Punktion entleert werden.

2 conjunctivo-nodale Fälle wurden mit Aureomycindosen von 21 bzw. 9 g insgesamt, verteilt auf 12mal 250 mg pro die behandelt. Das Aureomycin wurde per os verabreicht. Ein Patient reagierte darauf mit leichten Magenbeschwerden und Durchfällen; die Lymphknotenschwellungen blieben unbeeinflußt. Die bei dem 2. Patienten vorgenommene Probeexcision hinterließ eine Wunde, die unter der Aureomycintherapie komplikationslose Heilungstendenz zeigte. Eine weitere Patientin tonsillo-lymphonodaler Form, die wegen Verdachts auf Tbc. vor der Aufnahme schon mit PAS behandelt worden war, erhielt 27,5 g Aureomycin in 4,6 bzw. 3 mal 0,5 g Tagesdosis, ohne daß wesentliche Veränderungen auf diese Therapie hin eintraten. Eine Punktion wurde auch in diesem Fall notwendig.

Eine Patientin mit cuto-lymphonodaler Form wurde mit insgesamt 30,0 g Chloromycetin per os behandelt, und zwar von 1,5 auf 3,0 g pro Tag steigend. Als Nebenerscheinungen traten Durchfälle auf. Auch bei dieser Patientin erwies sich eine Punktion der vereiterten Axillarlymphknoten als notwendig. Der ebenfalls punktierte Abszeß der Cubitallymphknoten war erheblich entzündet. Der Behandlungseffekt ließ zu wünschen übrig.

Eine weitere Patientin mit tonsillo-lymphonodaler Tularämie wurde nach Punktion des vereiterten Lymphknotenpaketes am linken Kieferwinkel mit Röntgenbestrahlung von 100 r unter Röntgentiefenbedingungen behandelt. Nach 8tägigem Abstand wurde die Bestrahlung wiederholt.

Terramycin, in einer Gesamtdosis von 18,0 g (bei täglicher Gabe von 2,0 g per os), das 1952 bei einem stationär aufgenommenen Tularämiekranken cuto-lymphonodalen Typs angewandt wurde, zeigte keine Beeinflussung des Krankheitsbildes. Das anschließend verabreichte Chloromycetin (insgesamt 19,0 g bei einer Tagesdosis bis zu 3 g) schien ebenfalls keine entschiedene Wirkung zu haben.

Auch die Behandlung eines schon vor der Aufnahme in die Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Würzburg (1952) mit 16 g Aureomycin angegangenen Falles cuto-lymphonodaler Tularämie mit Supronal in einer Dosis von 30,0 g, verteilt auf 5,0 g täglich, war ohne nennenswerten Erfolg.

Bei keinem der Behandelten war eine Beteiligung der Lungen feststellbar.

Weitere 3 Patienten wurden ambulant mit Kurzwellen bzw. mittels Punktion der vereiterten Lymphknoten und Nachbehandlung (Streifen und Rivanolspülung) versorgt. Bei einer ambulanten Patientin erwies sich eine Behandlung als unnötig.

Zusammenfassend kann also über die an der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Würzburg gemachten Erfahrungen mit der modernen Antibiotikatherapie festgestellt werden, daß die Beeinflussung der an Tularämie erkrankten Patienten nur unerheblich war. Dies dürfte vielleicht teilweise auf das späte Einsetzen der Therapie zurückzuführen sein. Im Durchschnitt kamen die Patienten erst 2—3 Monate nach der Infektion zur Behandlung, was der Forderung nach möglichst frühzeitiger Medikation zuwiderläuft. Auch waren die Lymphknoten oft schon eingeschmolzen, so daß der Wert einer Antibiotikatherapie zu diesem Zeitpunkt nicht mehr sicher abzuschätzen ist.

Lakaye behandelte 2 Fälle von Tularämie mit Chloromycetin und konnte eine gute Besserung auf diese Medikation hin feststellen, während *Betz-Bareau* bei 2 Patienten auf Chloromycetingaben nur einen vorübergehenden Erfolg erzielen konnte.

Rabe und *Cruse* sahen eine überzeugende und schlagartige Wirkung mit Streptomycin (2—3 mal 0,5 g pro die über 7—10 Tage) in einem Fall von generalisierter Tularämie. Dagegen konnten sie eine nachhaltige Beeinflussung der Lymphome nie beobachten. 10% Streptomycininjektion in die eröffnete Abszeßhöhle hinein zeitigte eine außerordentlich gute Wirkung auf die Reinigung und Granulations-

gewebsbildung. Chloromycetin wurde in 2 Fällen — allerdings erst sehr spät — angewandt und zeigte keine sicher nachweisbare Wirkung. Bei einem cuto-lymphonodalen Fall konnte *Arzt* mit Streptomycin eine weitgehende Besserung erzielen.

Schiff behandelte seine Tularämiekranken mit Aureomycin (durchschnittlich 10 g) und erzielte damit gute Erfolge, während andere Behandlungsversuche mißlangen.

Abschließend dürfte wohl festzustellen sein, daß die früh einsetzende Antibiotikatherapie zusammen mit exakter Diagnostik wohl in der Lage ist, das Krankheitsbild der Tularämie zu beherrschen. Keiner der zitierten Autoren (mit Ausnahme *Hunts*) hatte einen Todesfall zu beklagen. Damit ist, wenn man sich auf die optimistischen, amerikanischen Angaben stützt, sowohl die Prognose günstiger wie auch die Mortalität niedriger geworden.

Zusammenfassung.

Nach einem kurzen Überblick über die Geschichte, Bakteriologie, Übertragung und Verbreitung der Tularämie wird die Einteilung der klinischen *Verlaufsformen* in ihrem historischen Wandel erwähnt. Eine allgemeine Untersuchung über die *Letalität* ergab, daß die Tödlichkeit in den USA 6% beträgt, während sie im europäisch-russischen Raum mit 1% anzusetzen ist. Ein *Vergleich zwischen 400 nicht ausgewählten und 95 tödlich verlaufenen Fällen* brachte zu Tage, daß die „typhöse" Verlaufsform bei der letalen Gruppe viermal so häufig anzutreffen ist wie bei der allgemeinen Serie, so daß sie wohl als die bösartigste Form der Tularämie angesprochen werden kann. Dann folgt der conjunctivo-nodale Typ, der bei der tödlichen Reihe dreimal so oft erscheint, und somit als zweitgefährlichste Form aufzufassen ist, während der cuto-lymphonodale und rein lympho-nodale Typ der Tularämie relativ gutartig zu verlaufen scheinen.

Pneumonie tritt bei den tödlichen Fällen dreimal häufiger als bei der allgemeinen Gruppe auf, wobei die „typhöse" Form mit 70% Pneumonien an erster Stelle steht.

Eine *Übersicht über 43 erfaßte Fälle ohne Obduktion* ergab, daß die über fünfzigjährigen Patienten am gefährdetsten sind, daß Männer häufiger als Frauen an der Krankheit sterben und daß die Todesfälle in der 2. und 3. Woche ein Maximum erreichen. 42% wiesen eine Beteiligung des ZNS auf und 30% zeigten in ihrem klinischen Bild Symptome einer Sepsis. Auswirkungen auf den gastro-intestinalen Trakt waren bei 30% der Patienten feststellbar, und bestehende Erkrankungen der Kreislauforgane schienen — nach den Unterlagen — eine besondere Gefährdung darzustellen.

6 Krankengeschichten werden zur Veranschaulichung der besprochenen Ergebnisse angeführt.

52 Todesfälle lieferten klinische Daten und Obduktionsbefunde, die folgende Auswertung erlaubten:

Von den 52 Patienten stellten wiederum die über 50jährigen mit 36% den größten Anteil, so daß von den insgesamt 95 Todesfällen 39,5% die 50-Jahres-Grenze überschritten hatten.

72% Männer und 28% Frauen befanden sich unter den 95 verstorbenen Kranken, wobei in der zweiten und dritten Woche allein 54,5% der Patienten starben.

Von den 52 Fällen zeigten 44% Symptome von Sepsis, 30% Erscheinungen von seiten des ZNS und 13% Mitbeteiligung des gastro-intestinalen Traktus. *Mit den andern 43 Fällen zusammengefaßt*, ergibt sich also: Sepsis 37%, ZNS 36% und gastro-intestinaler Trakt 21,5%.

Diesen Werten stehen folgende *makroskopische Ergebnisse* der Obduktion bei 52 Fällen entgegen: Affektion der Lungen 73%, des ZNS 12%. Pathologische Veränderungen durch miliare Sepsis fanden sich bei 90%. 70% der Obduzierten ließen noduläre Herde der Lungen erkennen.

5 Berichte von Sektionen sind beigefügt.

Die mikroskopische Untersuchung, die in 25 Fällen zusätzlich durchgeführt wurde (siehe Tafel 4), ergab, daß die typischen tularämischen Herde (nekrotische Herde mit käsigen Zentren und epitheloidzelligen Rändern usw.), nach abnehmender Häufigkeit geordnet, in Lungen, Leber, Milz und Lymphknoten, Nieren, Gehirn, Herz und Nebennieren, Knochenmark, Pankreas, Hoden, Tonsillen und Augen auftreten.

Die *Todesursache* bei der Tularämie dürfte fast in 100% der letalen Fälle auf die durch das Bacterium tularense verursachte Septicaemie zurückzuführen sein.

Ein seltener Fall von *kongenitaler,* diaplazentar übertragener, letaler Tularämie wird beschrieben.

Einer Untersuchung über *Therapie und Letalität* geht ein Überblick über die Behandlungsmethoden voraus (Röntgenstrahlen, Serumbehandlung, Vakzine- und Chemotherapie). Nach Berichterstattung über amerikanische Erfolge mit den modernen Antibioticis (Streptomycin, Aureomycin, Chloromycetin) werden eigene Erfahrungen mit diesen Mitteln an Hand von 12 Fällen geschildert und es wird festgestellt, daß der Behandlungseffekt zu wünschen übrig ließ und keine der aus der Literatur her bekannten „dramatischen" Erfolge erzielt werden konnten, wobei aber betont werden muß, daß die Behandlung in den meisten Fällen erst zu einem sehr späten Stadium einsetzen konnte.

Herrn Prof. Dr. Schuermann möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas und für seine wertvollen Anregungen meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Auch Herrn Dr. Reich bin ich für das Entgegenkommen bei der Abfassung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

LITERATUR

Allen, H. C. und M. G. Smith: Arch. of Path. **26**, 1053 (1938)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **62**, 42 (1938)
Amoss, H. J. und D. H. Sprunt: J. amer. med. Assoc. **106**, 1078 (1936)
Andrejew, B.: Venerol. i. Dermat. **3**, 252 (1936)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **54**, 604 (1937)
Anschuetz: Am. J. of Dis. of Child. **62**, 150 (1941)
Archer, V. W., S. D. Blackford u. J. E. Wissler: J. am. med. Assoc. **104**, 895 (1935)
Arzt: Zbl. Hautkrkht. **56**, 442 (1937); **57**, 641 (1938) **80**, 119 (1952)
Asbury, W. D.: Indiana M. A. **19**, 404, zit.: nach Francis (1926)
Baer, H. W.: Arch. of Dermat. **28**, 557 (1933)
Bansi, H. W.: Dtsch. med. Wschrft. 1947, 339
Bardon, R. u. G. Berdez: J. am. med. Assoc. **90**, 1369 (1928)
ref.: Arch. of Dermat. **18**, 137 (1928)
Barthelme, F. L.: J. of Chemother. **14**, 117 (1938)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **59**, 681 (1938)
Beck, H. G. u. W. C. Merkel: South. Med. J. **28**, 422 (1935)
zit.: nach Amoss und Sprunt.
Berde: K.: Orv. Hetil 1938, 699, ref.: Zbl. Hautkrkht. **61**, 122 (1939)
Bérésine, J. F.: Vestn. Chir. **58**, 99 (1939)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **65**, 32 (1940)
Bernstein, A.: Arch. int. Med. **56**, 1117 (1935)
Betz-Bareau, M.: Rev. méd. Liège **5**, 500 (1950)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **77**, 29 (1951)
Blackford, S. D.: Virginia M. Monthly **58**, 10, zit.: nach Foshay (1931)
Blackford, S. D.: J. am. med. Assoc. **104**, 891 (1935)
Bopp, K. Ph.: Dtsch. med. Rdsch. 1949, 221
Bost, R. B., S. C. Percefull u. H. E. Leming: J. am. med. Assoc. **137**, 352 (1948)
Brumpt, L.: Bull. méd. 1937, 730
Bryant, A. R. u. E. F. Hirsch: Arch. of Path. **12**, 917 (1931)
ref.: Kzbl. inn. Med. **66**, 677 (1932)
Bsteh, O.: Zbl. Chir. 1940, 1248
Bunker, C. W. O. u. E. E. Smith: U.S. Navy M. Bull. **26**, 901, zit. n. Foshay (1928)
Burleson, N. M. u. J. H. Miller: Antibiotics a. Chemoth. **2**, 361 (1952)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **83**, 361 (1953)
Chatenever: Hyg. u. Epidemiol. 1930, 25, zit. nach Schulten, Ergebn. inn. Med. u. Kinderhlkd. **64, II**, 1161
Crawford, M.: J. am. med. Assoc. **99**, 1497 (1932)
David, H.: Wiener Klin. Wschrft. 1937 I/459
Drbohlav, J.: Trav. Inst. Hyg. publ. État tschécoslov. **8**, 79 (1937)
ref. Zbl. Hautkrkht. **59**, 64 (1938)
Fetterman, G. H. u. H. Lerner: J. Lab. a. Clin. Med. **21**, 1157, zit. n. Foshay (1936)
Foshay, L.: J. am. med. Assoc. **101**, 1447 (1933)
Foshay, L.: Arch. int. Med. **60**, 22 (1937)
Foshay, L.: Medicine **19**, 1 (1940)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **65**, 665 (1940)
Foulger, M. A., M. Glazer u. L. Foshay: J. am. med. Assoc. **98**, 951 (1932)
Francis, E.: J. am. med. Assoc. **91**, 1155 (1928)

Francis, E. u. G. R. Callender: Arch. of Path. **3**, 577, zit. nach Foshay (1927)
Freese, H. L., G. C. Lake u. E. Francis: Pub. Health Rep. **41**, 369 (1927)
zit. nach Francis
Fuhs, H.: Therap. der Gegenwart, **82**, 1 (1941)
Fuhs, H.: Zbl. Hautkrkht. **65**, 1 (1940)
Fulmer, S. C.: J. Arkansas Med. Soc. **24**, 61, zit. nach Francis (1927)
Goodpasture, E. W. u. S. J. House: Am. J. of Path. **4**, 213 (1928)
ref.: Kzbl. inn. Med. **51**, 69 (1928)
Gudger, J. R.: J. am. med. Assoc. **101**, 1148 (1933)
Haizlip, O. u. A. E. O'Neil: J. am. med. Assoc. **97**, 704 (1931)
Hartman, F. W.: Am. J. of Path. **8**, 57 (1932)
Hartman, H. R., D. C. Beaver u. R. D. Green: Minnesota Med.**16**, 559 (1933)
zit. nach Foshay
Heilman: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. **19**, 553, zit. nach Schulten (1944)
Hunt, J. S.: Ann. int. Med. **26**, 263 (1947)
Jess, A.: Klin. Mbl. Augenhlkd. **99**, 557 (1937)
Jordan, R. A. und C. M. Downs: Kansas Med. Soc. J. **50**, 390 (1949)
zit. J. am. med. Assoc. **142**, 59 (1950)
Jung, H. D.: Dermat. Wschrft. **123**, 274 bzw. 73 (1951)
Kavanaugh, C. N.: Kentucky M. J. **25**, 352, zit. nach Foshay (1927)
Kavanaugh, C. N.: Arch. int. Med. **55**, 61 (1935)
Kerl, W.: Zbl. Hautkrkht. **56**, 440 (1937)
Indian J. vener. Dis. **4**, 16 (1938)
ref. Zbl. Hautkrkht. **60**, 233 (1938)
Kimmelstiel, P. u. W. H. Caldwell: Am. J. of Path. **15**, 127 (1939)
ref.: Zbl. Path. **74**, 143 (1940)
Lakaye, G.: Arch. beg. Derm. **6**, 228 (1950)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **78**, 323 (1952)
Lawless, T. K.: Arch. of Derm. **44**, 147 (1941)
Levy, H. B., C. H. Webb und J. D. Wilkinson:
New Orleans Med. a. Surg. J. **103**, 78 (1950)
ref.: J. am. med. Assoc. **144**, 1126 (1950)
Lewy, R. B.: Illinois M. J. **70**, 192, zit. nach Foshay (1936)
Lide, Th. N.: Arch. of Path. **43**, 165 (1947)
ref.: Kzbl. inn. Med. **120**, 247 (1949)
Lindeke, H. I. u. S. D. Maiden: J. am. med. Assoc. **142**, 99 (1950)
Massee, J. C.: J. M. A. Georgia **20**, 66, zit. nach Bernstein (1931)
Miller, D. H.: Mil. Surg. **84**, 23 (1939)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **67**, 197 (1939)
Minden, P. u. J. C. Springer: J. am. med. Assoc. **134**, 1061 (1947)
Netousek, M. u. K. Kollar: Bratislav lek. Listy **17**, 98 (1937)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **56**, 554 (1937)
Nordmann, M. u. E. Doerr: Virch. Arch. **313**, 66 (1944)
Oliver, E.: Arch. of Derm. **27**, 171 (1933)
Palmer, H. D. u. G. H. Hansmann: J. am. med. Assoc. **91**, 236 (1928)
Parker, R. E., L. M. Lister, R. E. Bauer, E. Hall u. Th. E. Woodward:
J. am. med. Assoc. **143**, 7 (1950)
Pearse, R. A.: Northwest Med. **3**, 81, zit. nach Foshay (1911)
Permar, H. H. u. W. W. G. Maclachlan: Ann. int. Med. **5**, 687 (1931)
ref.: Kzbl. inn. Med. **65**, 526 (1932)
Pessin, S. B.: Arch. int. Med. **57**, 1132 (1937)
Popov, N.: Vestn. Mikrobiol. **16**, 89 (1938)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **65**, 293 (1940)
Preston, B. S.: West Virginia M. J. **27**, 28, zit. nach Foshay (1931)
Price, G. F.: Arch. of Derm. **24**, 469 (1931)

Pulaski, E. J. u. W. H. Amspacher: Am. J. med. Sci. **214**, 144 (1947)
ref. Kzbl. ges. inn. Med. **121**, 40 (1949)
Pund, E. R. u. M. B. Hatcher: Ann. int. Med. **10**, 1390 (1937)
ref.: Am. J. of Dis. of Child. **54**, 1365 (1937)
Putschar, Thornshill, Tuckwiller u. Fisher: Bull. Charleston Gen. Hosp. **II,2**, 48
ref. Zbl. Path. 74, **143** (1940)
Rabe, H. H. u. C. Cruse: Med. Welt 1951, 933
Randerath, E.: Münch. med. Wschrft. **1943**, 461, Virchows Arch. **312**, 165
Ransmeier, J. C., H. J. Price u. Z. B. Barnes: A. J. med. Sci. **7**, 518 (1949)
ref.: Zbl. ges. inn. Med. **125**, 280 (1950)
Ray, E. S. u. S. Warren: Am. Rev. Tbc. **65**, 627 (1952)
Ref.: Zbl. ges. inn. Med. **141**, 107 (1953)
Reebstein, H.: Z. Tropenmed. u. Parasitol. **2**, 159 (1950)
Reich, H.: Der Hautarzt **3**, 385 (1952)
Rutledge, L. H.: Minnesota Med. **10**, 97, zit. nach Francis (1927)
Sanda, E.: Strahlentherapie **68**, 534 (1940)
Sarchi, G. I.: Zbl. Bakt. I Orig. **114**, 55 (1929)
Schiff, W.: Med. Wschrft. **6**, 103 (1952)
Schmidt, B.: Z. Hyg. **127**, 139 (1947)
Schuermann, H. u. K. Hüttner: Klin. Wschrft. **1950**, 758
Schuermann, H. u. H. Reich: Arch. f. Dermat. **190**, 579 (1950)
Schulten, H.: Erg. inn. Med. u. Kinderhlkd. **64/II**, 1161
Schulten, H.: Hdb. inn. Med. 1/II, 224 (1952)
Shellhorn, B. L. u. C. Beckwith: Mil. Surg. **74**, 239 (1934)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **49**, 253 (1935)
Simpson, W. M.: Ann. int. Med. **1**, 1007, zit. nach Bernstein (1928)
Simpson, W. M.: Arch. of Path. **6**, 553, zit. nach Foshay (1928)
Starck, H. J.: Zbl. Pathol. **89**, 233 (1952)
Taylor, R. R.: Arkansas Med. Soc. J. **47**, 45 (1950)
ref.: J. am. med. Assoc. **144**, 450 (1950)
Terry, L. L. u. N. S. Reichle: Arch. of Path. **29**, 437 (1940)
ref.: Zbl. Path. **77**, 316 (1941)
Trautmann, F. O. P., u. E. M. Schneemann: Z. inn. Med. **4**, 375 (1949)
Verbrycke, J. R.: J. am. med. Assoc. **82**, 1577 (1927)
Volferz, A. A. u. W. J. Gorochov: Vestn. Mikrobiol. **14**, 393 (1935)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **54**, 183 (1937)
Weilbaecher, jr. I. O. u. E. S. Moss: J. Lab. a. Clin. Med. **24**, 34 (1938)
ref.: Zbl. Hautkrkht. **61**, 268 (1939)
Woodward, Th. E., W. T. Raby, W. Eppes, W. A. Holbrook u. J. A. Hightower:
J. am. med. Assoc. **139**, 830 (1949)

LEBENSLAUF.

Am 1. Februar 1931 wurde ich in Ansbach/Mfr. als Sohn des Zahnarztes und Arztes Dr. med. Emil Roetter und seiner Ehefrau Wilma, geb. Zierer, geboren.

Nach 4jährigem Besuch der Volksschule in Ansbach trat ich in das Humanistische Gymnasium Ansbach ein und legte dort im Juli 1950 die Reifeprüfung ab.

Das zahnmedizinische Studium nahm ich dann im WS 1950/51 an der Universität Erlangen auf und legte nach 3 Semestern dort die zahnmedizinische Vorprüfung mit gutem Erfolg ab. Nach dem ersten klinischen Semester, das ich noch in Erlangen verbrachte, setzte ich mit dem WS 1952/53 mein Studium in Würzburg fort. Hier legte ich auch das Staatsexamen für Zahnmedizin am 21. 6. 1954 mit sehr gutem Erfolg ab.

Horst Roetter

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Horst Roetter